JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

H. WIELAND

BAND 544

MIT 19 FIGUREN IM TEXT UND AUF 1 TAFEL

1940
(Nachdruck 1960)

VERLAG CHEMIE · WEINHEIM/BERGSTR. UND BERLIN
JOHNSON REPRINT CORPORATION · NEW YORK

POLITECHNIKA

P. 105/40/II

P. 378/60

© Verlag Chemie, GmbH. 1940
Printed in Germany. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.
Druck: Lessing Druckerei, Wiesbaden
Verlagsnummer 6013

Inhalt des 544. Bandes.

Seite

Clemens Schöpf und Walter Salzer, Zur Frage der Biogenese der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-alkaloide. Die Synthese des 1-(3′,4′-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins unter zellmöglichen Bedingungen 1

Clemens Schöpf, Eva Brass, Ernst Jacobi, Walter Jorde, Walter Mocnik, Ludwig Neuroth und Walter Salzer, Die Synthese des 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyds (Homoisovanillins) und des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds (Homoprotocatechualdehyds) 30

Clemens Schöpf und Ludwig Winterhalder, Zur Darstellung substituierter Phenylessigsäuren. (Mitbearbeitet von W. Salzer) 62

Clemens Schöpf, Irmgard Jäckh-Tettweiler, Georg Mayer, Hertha Perrey-Fehrenbach und Ludwig Winterhalder, Über Derivate der 3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure 77

Hans Heinrich Schlubach und Ouay Ketu Sinh, Untersuchungen über Fructoseanhydride. XXIII. Über das Phlein. Die Ringstruktur der Polyfructosane. Mit 1 Figur im Text 101

Hans Heinrich Schlubach und Ouay Ketu Sinh, Untersuchungen über Fructoseanhydride. XXIV. Die Gruppe der natürlichen Polyfructosane 111

Fritz Reindel, A. Weickmann, S. Picard(†), Karl Luber und Paul Turula, Über Pilzcerebrin. II. 116

Hans Fischer und Hans Eckoldt, Überführung von Porphyrinen in Dioxy-chlorine durch Einwirkung von Osmiumtetroxyd. Mit 3 Figuren im Text 138

Heinrich Wieland und Robert Purrmann, Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VI. Über Leukopterin und Xanthopterin. Mit 3 Figuren auf einer Tafel 163

Robert Purrmann, Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VII. Synthese des Leukopterins und Natur des Guanopterins. Mit 3 Figuren auf einer Tafel 182

Burckhardt Helferich und Robert Griebel, Die fermentative Spaltung von Bis-glycosiden des Protocatechu-aldehyds. (Emulsin XLIII) 191

Rudolf Pummerer und Hans Fiesselmann, Über Indigofarbstoffe der *cis*-Reihe. (Mitbearbeitet von Dr. Otto Müller.) Mit 1 Figur im Text 206

G. Scheibe, H. Dörfling und J. Assmann, Bemerkungen über die Konstitution des Indigos auf Grund von Licht-Absorptionsmessungen. Mit 8 Figuren im Text 240

Munio Kotake und Takashi Kubota, Über Inhaltsstoffe von Ampelopsis meliaefolia Kudo (Haku-Tya) 253

Walther Borsche und Mechtild Wagner-Roemmich, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen.

Seite

VII. Ringschlußversuche mit 3-Phenyl- und 3-Benzyl-7,8-benzo-cinchoninsäuren 272

Walther Borsche und Mechtild Wagner-Roemmich, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. VIII. Diaza-phenanthren-carbonsäuren und Diaza-phenanthrene 280

Walther Borsche und Mechtild Wagner-Roemmich, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. IX. Über 7-Aminochinoline und 1,5-Diaza-phenanthren-4-carbonsäuren 287

Berichtigung 300

Alphabetisches Autorenregister.

Assmann, J., siehe G. Scheibe.
Borsche, Walther, und Mechtild Wagner-Roemmich 272, 280, 287.
Brass, Eva, siehe Clemens Schöpf.
Dörfling, H., siehe G. Scheibe.
Eckoldt, Hans, siehe Hans Fischer.
Fiesselmann, Hans, siehe Rudolf Pummerer.
Fischer, Hans, und Hans Eckoldt 138.
Griebel, Robert, siehe Burckhardt Helferich.
Helferich, Burckhardt, und Robert Griebel 191.
Jacobi, Ernst, siehe Clemens Schöpf.
Jäckh-Tettweiler, Irmgard, siehe Clemens Schöpf.
Jorde, Walter, siehe Clemens Schöpf.
Kotake, Munio, und Takashi Kubota 253.
Kubota, Takashi; siehe Munio Kotake.
Luber, Karl, s. Fritz Reindel.
Mayer, Georg, siehe Clemens Schöpf.
Mocnik, Walter, siehe Clemens Schöpf.
Neuroth, Ludwig, siehe Clemens Schöpf.
Perrey-Fehrenbach, Hertha, siehe Clemens Schöpf.
Picard (†), S., s. Fritz Reindel.
Pummerer, Rudolf, u. Hans Fiesselmann 206.
Purrmann, Robert 182.
Purrmann, Robert, s. Heinrich Wieland.
Reindel, Fritz, A. Weickmann, S. Picard (†), Karl Luber und Paul Turula 116.
Salzer, Walter, siehe Clemens Schöpf.
Scheibe, G., H. Dörfling und J. Assmann 240.
Schlubach, Hans Heinrich, und Ouay Ketu Sinh 101, 111.
Schöpf, Clemens und Walter Salzer 1.
Schöpf, Clemens, Eva Brass, Ernst Jacobi, Walter Jorde, Walter Mocnik, Ludwig Neuroth und Walter Salzer 30.
Schöpf, Clemens, und Ludwig Winterhalder 62.
Schöpf, Clemens, Irmgard Jäckh-Tettweiler, Georg Mayer, Hertha Perrey-Fehrenbach und Ludwig Winterhalder 77.
Sinh, Ouay Ketu, siehe Hans Heinrich Schlubach.
Turula, Paul, s. Fritz Reindel.
Wagner-Roemmich, Mechtild, siehe Walther Borsche.
Weickmann, A., siehe Fritz Reindel.
Wieland, Heinrich, u. Robert Purrmann 163.
Winterhalder, Ludwig, siehe Clemens Schöpf.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

544. Band

[Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule in Darmstadt.]

(Eingelaufen am 11. März 1940.)

Zur Frage der Biogenese der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-alkaloide.

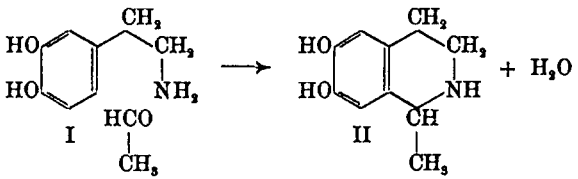
Die Synthese des 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins unter zellmöglichen Bedingungen[1].

von *Clemens Schöpf* und *Walter Salzer*.

Läßt man auf *β*-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) unter zellmöglichen Bedingungen Acetaldehyd einwirken, so bildet sich in rascher und glatter Reaktion das 1-Methyl-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (II)[2]. Durch Methylierung aller Wasserstoffatome am Stickstoff und Sauerstoff geht aus ihm das Alkaloid *Carnegin*, durch teilweise Methylierung am Sauerstoff das Alkaloid *Salsolin* hervor.

[1] VIII. Mitteilung der Reihe: Synthesen und Umwandlungen von Naturstoffen unter physiologischen Bedingungen (Modellversuche zur Frage der Biogenese der Naturstoffe); vgl. die Vorbemerkungen A. 497, 1 (1932). Als VII. Mitteilung bezeichnen wir die Zusammenfassung Z. Ang. 50, 779, 797 (1937); VI. Mitteilung: A. 523, 1 (1936). Im übrigen werden wir von jetzt an den Ausdruck „zellmögliche Bedingungen" statt „physiologische Bedingungen" benutzen, da er deutlicher den Sinn unserer Versuche zum Ausdruck bringt und weniger leicht mißverstanden werden kann.

[2] C. Schöpf u. H. Bayerle, A. 513, 190 (1934); 534, 297 (1938).

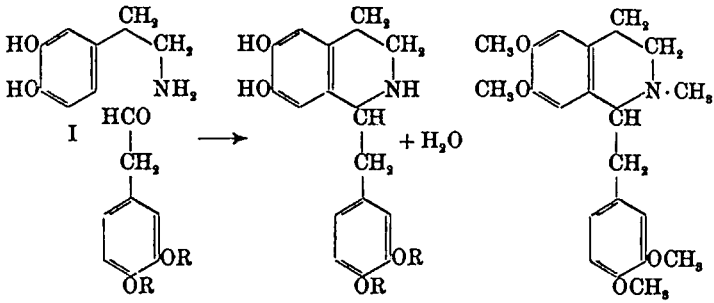


Es ergab sich daraus die Theorie, daß auch in der Zelle das Carnegin und Salsolin durch Kondensation von Acetaldehyd mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin und nachfolgende völlige (Carnegin) oder teilweise (Salsolin) Methylierung entstehen. Möglich erschien ferner, daß die Vorstufen dieser Alkaloide methylierte Amine sind, die aber noch ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom in p-Stellung zu einem freien Hydroxyl besitzen müssen, daß also das Salsolin durch Kondensation von β-(3-Oxy-4-methoxyphenyl)-äthylamin mit Acetaldehyd und das Carnegin durch Kondensation von β-(3-Oxy-4-methoxyphenyl)-äthyl-methylamin mit Acetaldehyd und anschließende völlige Methylierung gebildet werden könnte.

Es liegt nahe, diese Theorie der Biogenese des Carnegins und Salsolins auch auf die vom *1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* sich ableitenden natürlich vorkommenden Basen, wie z. B. das *Laudanosin* (VII) zu übertragen, für das schon Winterstein und Trier eine Biogenese aus β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin und 3,4-Dimethoxyphenylacetaldehyd angenommen haben[1]). Diese Ansicht trifft, wie wir zeigen werden, im wesentlichen das Richtige; nur müssen wir heute annehmen, daß nicht das an den Hydroxylgruppen methylierte und daher im Benzolkern wenig reaktionsfähige β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin, sondern das β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I), dessen p-Wasserstoffatom viel reaktionsfähiger ist, oder auch das β-(3-Oxy-4-methoxyphenyl)-äthylamin das Ausgangsmaterial der Biogenese darstellt. Es sollte danach das Laudanosin (VII) durch Kondensation des wegen seiner Beziehung zum Dioxyphenylalanin zellmöglichen β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthyl-

[1]) „Die Alkaloide", 1. Auflage (1910) S. 307.

amins (I)[1]) mit dem aus dem gleichen Grund zellmöglichen[2]) 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (III) oder dessen Methyläthern zu Tetrahydropapaverolin (V) und anschließende Methylierung in der Zelle entstehen.



Dieser Annahme steht eine Angabe der Literatur entgegen, nach der angeblich die Übertragung der für den Fall des Acetaldehyds glatt verlaufenden Kondensation auf Phenylacetaldehyd und substituierte Phenylacetaldehyde nicht gelingt. G. Hahn und K. Stiehl sagen[3]):

„Wie wir in unveröffentlichten Versuchen fanden, ist diese Kondensation aber anscheinend in der Variation der Aldehyde stark beschränkt. Phenylacetaldehyd kondensiert unter physiologischen Bedingungen bereits so langsam, daß er seinen leicht eintretenden anderweitigen Veränderungen fast völlig anheimfällt. In noch verstärktem Umfang gilt dies für die noch empfindlicheren Oxyphenylacetaldehyde. Man kann auf diesem Wege die pharmakologisch wichtigen Vertreter der Benzyl-isochinolin-Gruppe[4]) nicht aufbauen."

---

[1]) bzw. seines 4-Methyläthers oder der N-Methylverbindung.

[2]) Inwiefern Phenylallylverbindungen die Vorstufen der Phenylacetaldehyde in der Pflanze sein sollen, was G. Hahn und H. Wassmuth, B. 67, 697 (1934) für „sehr wahrscheinlich" halten, vermögen wir angesichts der zwangslosen Ableitbarkeit dieser Aldehyde von den entsprechenden natürlichen Aminosäuren nach dem Neubauer-Abbau nicht zu erkennen.

[3]) B. 69, 2627 (1936); vgl. auch DRP. 646706, S. 2.

[4]) Damit sind offenbar Alkaloide des Laudanosintyps gemeint, die aber unseres Wissens im Gegensatz zum Papaverin keine pharmakologische Bedeutung besitzen.

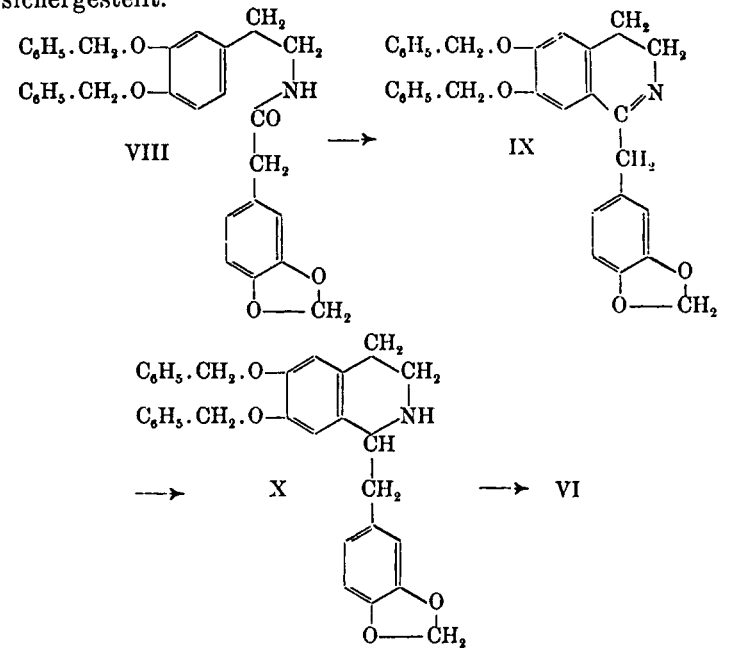
Würde diese Behauptung zu Recht bestehen, so würde das nicht nur bedeuten, daß man für die Biogenese der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinbasen ein spontanes Zusammentreten von substituiertem Phenylacetaldehyd mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin nicht annehmen darf, sondern es würde darüber hinaus auch der Theorie, daß Carnegin und Salsolin in der Zelle durch Zusammentreffen von Acetaldehyd mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin entstehen, der Boden entzogen werden, weil diese Theorie dann nur für diesen einen Fall Geltung hätte und sich auf die völlig analog gebauten 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolin-alkaloide nicht übertragen ließe. Wegen der grundlegenden Wichtigkeit dieser Frage für unsere Ansicht über die Biogenese der Isochinolinalkaloide haben wir uns veranlaßt gesehen, die Angaben von G. Hahn und K. Stiehl durch eigene Versuche nachzuprüfen.

Wir untersuchten die Reaktion zwischen dem aus Safrol über das Safrolglycol leicht darstellbaren *3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd* (IV; Homopiperonal) und *β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin* (I) unter zellmöglichen Bedingungen. Es war dabei die Bildung des racemischen 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (VI) zu erwarten.

Da diese Verbindung noch nicht bekannt war, haben wir sie, um ihre Eigenschaften kennen zu lernen, vom 3,4-Dibenzyloxy-phenylpropionsäure-hydrazid aus dargestellt, indem dieses nach der früher für die Synthese von Oxybasen der 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolinreihe ausgearbeiteten Methode[1]) in das Azid und weiter in das Isocyanat übergeführt wurde, welch letzteres mit Homopiperonylsäure unter Kohlendioxydabspaltung in das Säureamid VIII überging, das durch Ringschluß zum Dihydro-isochinolin (IX), Reduktion zum Tetrahydro-isochinolin (X) und Abspaltung der Benzylreste die gesuchte Base VI lieferte. Daß der Ringschluß dabei nach der p- und nicht nach der o-Stellung geht, ist durch die Analogie mit einer Reihe analoger

[1]) C. Schöpf, I. Jäckh u. H. Perrey, A. 497, 47, 59 (1932).

Ringschlüsse, die ausschließlich nach der p-Stellung gehen, und die bisher nur zum Teil veröffentlicht sind[1]), genügend sichergestellt.



Die Base VI ist durch ein schön krystallisiertes *Pikrolonat* charakterisiert, das sich auch zur quantitativen Fällung aus wäßriger Lösung eignet. Die Gegenwart von β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) stört dabei, wie im Versuchsteil näher ausgeführt ist, die Bestimmung nicht, da dessen Pikrolonat in Wasser leicht löslich ist.

Nachdem wir so die zu erwartende Base dargestellt und eine Methode zur quantitativen Bestimmung ausgearbeitet hatten, gingen wir dazu über, die Frage zu prüfen, ob sich die Kondensation von β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) mit Homopiperonal (IV) zu VI unter zellmöglichen („physiologischen") Bedingungen verwirklichen läßt. Wir brachten verdünnte ($^{m}/_{90}$) wäßrige Lösungen des Homopiperonals, die mit Zitrat- bzw. Phosphatpuffer auf verschiedene p_H-Werte

[1]) Vgl. Anmerkung S. 4.

zwischen p_H 3 und 7 gebracht worden waren, mit einer Lösung des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin-bromhydrats ($^m/_{100}$) bei 25° zusammen und fanden, daß im p_H-Bereich 3–7 eine glatte Synthese des erwarteten racemischen 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (VI) eintritt, wobei auch hier die Kondensation ausschließlich nach der p-Stellung geht. Die durch Fällung mit Pikrolonsäure bestimmte Ausbeute an Tetrahydroisochinolin VI beträgt im p_H-Bereich 4–7 77–85 Proc. der theoretisch möglichen. Damit ist gezeigt, daß im Gegensatz zu den Angaben von Hahn und Stiehl auch Phenylacetaldehyde, im vorliegenden Fall der 3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd unter zellmöglichen Bedingungen mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin zu Tetrahydro-isochinolinen zusammentreten. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß z. B. auch der 3,4-Dimethoxy-phenylacetaldehyd sich ganz analog verhalten wird, so daß wir auf Grund unserer Versuche glauben sagen zu können, daß Methoxy- und Methylendioxy-phenylacetaldehyde ebenso gut als Bausteine der Biogenese der vom 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin abgeleiteten Alkaloide angenommen werden dürfen, wie der Acetaldehyd als Baustein der Alkaloide Carnegin und Salsolin und der Formaldehyd bzw. Acetaldehyd als Baustein der Anhaloniumbasen. Offen bleibt vorläufig noch die Frage, ob auch Phenylacetaldehyde mit *freien* Hydroxylgruppen, insbesondere solche, die ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom in p-Stellung zum Hydroxyl tragen und daher vielleicht leichter zur Kondensation mit sich selbst neigen, genügend beständig sind, um in guter Ausbeute unter zellmöglichen Bedingungen Tetrahydro-isochinoline zu liefern. Da solche Aldehyde noch nicht bekannt waren, haben wir zwei für die Biogenese des Laudanosins in Frage kommende Vertreter, den 3-Oxy-4-methoxy- und den 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd dargestellt. Die Synthese ist in der folgenden Arbeit beschrieben; über Kondensationen dieser Aldehyde unter zellmöglichen Bedingungen soll später berichtet werden.

Im übrigen haben Hahn und Stiehl recht, wenn sie darauf hinweisen, daß substituierte Phenylacetaldehyde in

wäßriger Lösung zu Selbstkondensationen neigen. Allerdings finden wir, daß das Homopiperonal im p_H-Bereich 3–5 in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur durchaus beständig ist; erst im weniger sauren Gebiet, bei p_H 7 z. B. wird die Selbstkondensation, die unter diesen Bedingungen zu amorphen Produkten führt[1]), merklich, und wir fanden weiter, daß sie durch Amine, auch wenn sie wie das β-Phenyl-äthylamin im Benzolkern sicherlich nicht reagieren können, beschleunigt wird, wobei das Amin sich in geringem Umfang an der Kondensation beteiligt. Diese Selbstkondensation tritt aber im ganzen p_H-Bereich von 3–7 immer hinter der viel rascher verlaufenden Kondensation mit dem β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin zurück, und betrifft im ungünstigsten Fall, bei p_H 7, etwa 22 Proc. der angewandten 110 Proc. Aldehyd, während 77 Proc. in die erwartete Tetrahydro-isochinolinbase übergehen. Im stärker sauren p_H-Bereich fallen höchstens 10 Proc. des Aldehyds dieser Nebenreaktion zum Opfer.

Sucht man nach dem Grund, warum Hahn und Stiehl die Kondensation der Phenylacetaldehyde mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin nicht beobachtet haben, so kommt man zu der Vermutung, daß sie in ihren nicht veröffentlichten Versuchen den Aldehyd unverdünnt zu einem zur Lösung nicht ausreichenden Wasservolumen zugesetzt haben, also mit einer Aldehydsuspension gearbeitet haben, so wie das z. B. für die Kondensation von Tryptamin mit Phenylacetaldehyd von G. Hahn und H. Ludewig[2]) und für die Kondensationsversuche von Homopiperonylamin mit Homopiperonal von G. Hahn und O. Schales[3]) beschrieben wurde. In diesem Fall dürfte in der nichtwäßrigen Phase, die im wesentlichen aus dem Aldehyd bestehen wird, dessen Selbstkondensation so begünstigt sein[4]), daß die in der wäßrigen Phase verlaufende Kondensation zum Tetrahydro-isochinolin zurücktritt und der Beobachtung entgeht.

Wir haben uns im übrigen nicht damit begnügt, die Bildung des 1-(3′,4′-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetra-

[1]) Das Reaktionsprodukt erinnert in seinen Eigenschaften an das amorphe Dimere des Phenylacetaldehyds, das sich aus diesem mit kalter 10-proc. Kalilauge „fast augenblicklich" bildet und keine Aldehydeigenschaften besitzt; H. Stobbe u. A. Lippold, J. pr. [2] 90, 284 (1914).

[2]) B. 67, 2033 (1934). [3]) B. 68, 28 (1935).

[4]) Vgl. E. Späth, F. Kuffner u. F. Kesztler, B. 69, 380 (1938), letzter Satz des 1. Absatzes.

hydro-isochinolins (VI) unter zellmöglichen Bedingungen festzustellen, sondern haben außerdem die Reaktion in ihrem zeitlichen Ablauf näher untersucht, indem wir in bestimmten Abständen einerseits den noch unverbrauchten, mit essigsaurer Semicarbazidlösung bei etwa p_H 4 bei Zimmertemperatur im Laufe von 15 Minuten reagierenden Aldehyd IV und andererseits die gebildete Tetrahydro-isochinolinbase VI als Pikrolonat bestimmten. Die Ergebnisse sind im Versuchsteil in den Tab. 7 und 8 niedergelegt; sie bedürfen in zweierlei Hinsicht einer näheren Besprechung.

Auffallend ist die sehr starke p_H-*Abhängigkeit* der *Reaktionsgeschwindigkeit.* Vergleicht man die Zeiten, die zur Bildung von 30 Proc. der theoretisch möglichen Menge an Isochinolinbase bei verschiedenem p_H unter sonst gleichen Bedingungen erforderlich sind, so ergeben sich aus den nach der Tab. 8 gezeichneten Kurven, die hier nicht wiedergegeben sind, folgende Werte:

Tabelle 1.

Zeit bis zur Bildung von 30 Proc. Tetrahydro-isochinolinbase.

p_H	3	4	5	6	7
	5 Tage	24 Stdn.	$4^1/_2$ Stdn.	50 Min.	13 Min.

Die Bildungsgeschwindigkeit der Tetrahydro-isochinolinbase wächst also mit steigendem p_H außerordentlich stark und ist bei p_H 7 überraschend hoch, so daß trotz der großen Verdünnung ($^m/_{100}$-Lösungen) bei diesem p_H nach 10 Minuten bereits 25 Proc. d. Th. Tetrahydro-isochinolinbase gebildet sind. Eine so rasch verlaufende Reaktion kann aber wohl sicher mit anderen, z. B. enzymatischen Umsetzungen der Bausteine (IV und I) in der Zelle in erfolgreichen Wettbewerb treten. Weniger wahrscheinlich ist allerdings die Möglichkeit eines erfolgreichen Wettbewerbs der spontanen Tetrahydro-isochinolinsynthese mit anderen Reaktionen, wenn, was wir nicht wissen, die Entstehung der Tetrahydro-isochinolinalkaloide in der Zelle sich an Stellen stärker saurer Reaktion, z. B. bei p_H 3 oder 4 vollzieht. Sollte sich das

einmal herausstellen, dann wäre an die durch unsere Versuche ja niemals auszuschließende Möglichkeit zu denken, daß ein Enzym existiert, das die Reaktion bei p_H 3 bis 4 auf eine Geschwindigkeit bringt, die sie sonst nur im stärker alkalischen Gebiet besitzt, genau so wie eine Esterase schon bei neutraler Reaktion die Geschwindigkeit einer Esterspaltung auf Werte bringt, die ohne Enzym erst in alkalischer Lösung erreicht werden. Im übrigen liegt es nahe, die p_H-Abhängigkeit der Reaktion zwischen Homopiperonal und β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin so zu deuten, daß nicht das undissoziierte β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I), sondern das mit steigendem p_H in immer größerem Anteil im Gleichgewicht vorliegende, am Hydroxyl in der 4-Stellung dissoziierte Anion von I die Kondensation zum Tetrahydro-isochinolin erleidet.

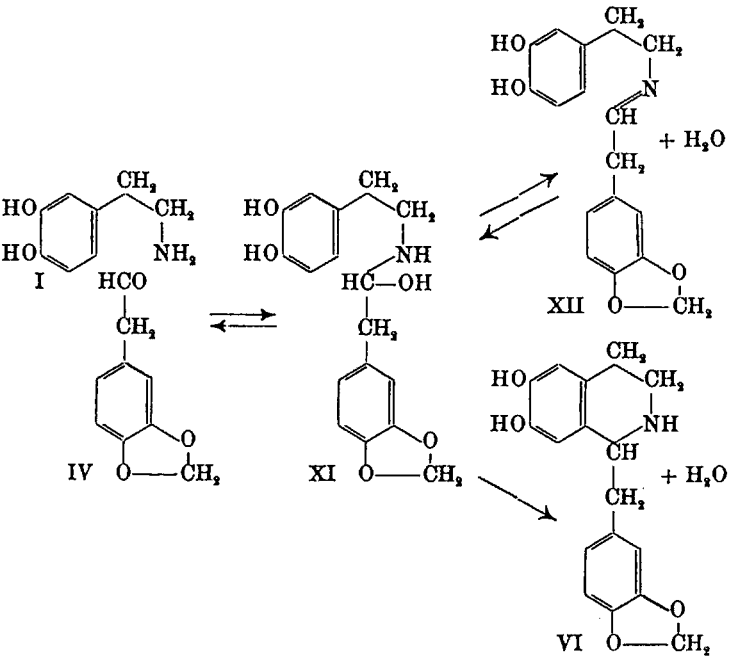
In Wirklichkeit sind die Verhältnisse aber noch verwickelter als es bisher dargestellt wurde. Würde nämlich die Bildung der Tetrahydro-isochinolinbase einfach durch ein Zusammentreffen von Aldehyd und Amin[1]) zustande kommen, so müßte jeweils der verbrauchte Aldehyd sofort als Tetrahydro-isochinolinbase in Erscheinung treten, d. h. das Verhältnis verschwundener Aldehyd zu entstandener Tetrahydro-isochinolinbase, das in der Tab. 8 angegeben ist, müßte praktisch gleich 1 sein. Nun zeigt aber ein Blick auf die Tabelle, daß das keineswegs der Fall ist. Vielmehr verschwindet der Aldehyd bei jedem p_H wesentlich rascher, als er als Tetrahydro-isochinolinverbindung und zum kleinen Teil auch in Form amorpher Kondensationsprodukte wieder auftritt. So ist z. B. bei p_H 5 nach 12 Stunden bereits kein Aldehyd als Semicarbazon mehr nachweisbar, der Aldehyd also zu 100 Proc. verschwunden, während nach dieser Zeit erst 56 Proc. der Theorie Tetrahydro-isochinolinbase entstanden sind. Der fehlende Aldehyd tritt langsam wieder als Tetrahydro-isochinolinbase (VI) in Erscheinung, denn die Ausbeute an VI steigt beim Stehen des Ansatzes weiter, und nach 70 Stunden ist die Endausbeute von 85 Proc. d. Th.

[1]) Es ist für die folgenden Überlegungen gleichgültig, ob dabei das Amin in der dissoziierten oder undissoziierten Form reagiert.

erreicht, die sich auch bei längerem Stehen nicht mehr erhöht. In ganz analoger Weise sind bei p_H 6 nach 1 Stunde bereits 75 Proc. Aldehyd verschwunden, aber erst 35 Proc. d. Th. Tetrahydro-isochinolinbase entstanden, und nach 2 Stunden ist der Aldehyd zu 100 Proc. verschwunden, aber es sind erst 55 Proc. d. Th. Tetrahydro-isochinolinbase gebildet worden; auch hier wird die Endausbeute von 84 Proc. d. Th. erst nach längerem Stehen, nach 18 Stunden, erreicht. Noch auffälliger sind die Verhältnisse bei p_H 7, wo der Aldehyd bereits nach 20 Minuten zu 100 Proc. verschwunden ist, während erst 37 Proc. d. Th. Tetrahydroisochinolinbase entstanden sind, deren Menge dann nach 12 Stunden auf 77 Proc. d. Th. steigt, wobei gleichzeitig etwa 20 Proc. des Aldehyds in Form amorpher Kondensationsprodukte auftreten. Es geht danach ein Teil des Aldehyds in eine Verbindung über, die mit Semicarbazid unter den Bedingungen der Aldehydbestimmung kein Aldehydsemicarbazon liefert, die aber langsam in die Tetrahydroisochinolinbase VI übergehen kann. Unsere Versuche reichen nicht aus, um den Reaktionsverlauf in allen Einzelheiten klarzustellen, wir glauben aber, daß die im nachstehenden Schema niedergelegten Ansichten über die ablaufenden Reaktionen am besten den Beobachtungen und dem Rechnung tragen, was wir über die Reaktion von Aminen mit Aldehyden wissen.

Danach nehmen wir auf Grund der am Formaldehyd von L. Henry[1]) und K. Bodendorf und G. Koralewski[2]), und der an aromatischen Aldehyden von O. Dimroth und R. Zoeppritz[3]) durchgeführten Untersuchungen an, daß sich aus β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) und Homopiperonal (IV) zuerst ein Aldehydammoniak der Formel XI bildet. Dieser kann nun in zweierlei Weise Wasser abspalten, nämlich entweder nach dem am Stickstoff befindlichen, leicht reagierenden Wasserstoffatom, oder nach dem reaktionsfähigen p-Wasserstoffatom des Benzolkerns. Im ersteren Fall entsteht die Schiffsche Base (XII), die bei Verwendung

[1]) B. 28, Ref. 851 (1895). [2]) Ar. 271, 101 (1933).
[3]) B. 35, 984 (1902).



eines aliphatischen oder eines im Benzolkern nicht reaktionsfähigen fettaromatischen Amins das einzige Produkt der Wasserabspaltung ist; im zweiten Fall entsteht die gesuchte Tetrahydro-isochinolinbase VI. Quantitativ bestimmt wird in unseren Versuchen die Tetrahydro-isochinolinbase (VI) als Pikrolonat und der Aldehyd IV durch Fällen mit Semicarbazid in der Kälte bei etwa p_H 4. Unter diesen Bedingungen wird auf jeden Fall der noch frei vorliegende Aldehyd gefaßt. Unsicher ist, ob auch der als Aldehydammoniak (XI) vorliegende Aldehyd unter diesen Bedingungen reagiert. Wir halten es aber deshalb für wahrscheinlich, weil bei allen untersuchten Aldehydammoniaken übereinstimmend die außerordentlich leicht verlaufende Rückspaltung in Amin und Aldehyd hervorgehoben wird[1,2,3]), so daß bei einer Wegnahme des Aldehyds aus dem Gleichgewicht dieser rasch von XI nachgeliefert werden muß.

[1,2,3]) Vgl. vorhergehende Seite.

Im Gegensatz dazu wird der in Form der Schiffschen Base XII vorliegende Aldehyd von unserer Bestimmungsmethode nicht erfaßt. Dies wird durch das Fehlen des Anteils an Aldehyd bei der quantitativen Bestimmung bewiesen, der dann langsam als Tetrahydro-isochinolinbase wieder in Erscheinung tritt, und steht in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur über die merklich größere Beständigkeit Schiffscher Basen[1]). Sehr langsam muß allerdings auch aus XII wieder Aldehyd abgespalten werden, denn nach mehrtägigem Stehen von entsprechenden Ansätzen, aus denen der im Laufe der von uns für die Bestimmung festgelegten 15 Minuten reagierende Aldehyd mit Semicarbazid gefällt und als Semicarbazon abfiltriert worden war, wird noch eine kleine Menge Semicarbazon erhalten.

Eine andere Möglichkeit, daß nämlich die Reaktion von XI aus sich nicht verzweigt, sondern daß in rascher Reaktion nur XI als Zwischenprodukt gebildet wird, das dann langsam in VI übergeht und daß nur der frei vorliegende Aldehyd mit Semicarbazid reagiert, ist nicht in Übereinstimmung mit unseren Beobach ungen. Wir finden nämlich, daß die Ausbeute an Tetrahydro-isochinolinbase VI schon im Anfang der Reaktion sehr erheblich ist, wo noch wenig Zwischenprodukt gebildet sein kann, das erst in größerer Menge vorliegen müßte, damit unter diesen Voraussetzungen die Geschwindigkeit der Bildung von VI beträchtlich wird.

Wir kommen demnach zu dem Ergebnis, daß bei der Kondensation von β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) mit Homopiperonal (IV) zuerst in rascher Reaktion der Aldehydammoniak XI gebildet wird. Von hier aus verzweigt sich die Reaktion, indem einmal irreversibel Wasserabspaltung zum Tetrahydro-isochinolin VI, andererseits mit anscheinend etwas geringerer Geschwindigkeit Wasserabspaltung zur Schiffschen Base XII eintritt, die nun langsam entweder unmittelbar oder vielleicht auch über XI gleichfalls in das Endprodukt der Reaktion, das Tetrahydro-isochinolin VI übergeht.

Da G. Hahn und K. Stiehl[2]) gezeigt haben, daß sich auch enolisierbare α-Ketosäuren, wie z. B. die Phenylbrenz-

[1]) Vgl. z. B. H. Decker u. P. Becker, A. 395, 342 (1913) und E. Späth, F. Kuffner u. F. Kesztler, B. 69, 378 (1936).

[2]) B. 69, 2627 (1936).

traubensäure im p_H-Bereich 4—7 mit *β*-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin kondensieren, haben wir schließlich auch noch die Frage geprüft, wie rasch die Kondensation der dem Homopiperonal entsprechenden *α-Ketosäure*, der 3,4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure mit dem *β*-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) verläuft. Wir haben uns dabei darauf beschränkt, in Ansätzen, die ebenso konzentriert waren wie die Ansätze mit Homopiperonal, die Abnahme der als p-Nitrophenylhydrazon leicht quantitativ bestimmbaren Brenztraubensäure zu verfolgen, haben also den maximal möglichen Umsatz gemessen. Aus den im Versuchsteil wiedergegebenen Werten errechnen sich folgende Zahlen, die mit denen der Tab. 1 unmittelbar vergleichbar sind:

Tabelle 2.

Zeit bis zum Verschwinden von 30 Proc. der eingesetzten 3,4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure.

p_H	5	6	7
	35—40 Tage	6 Tage	$2^1/_2$ Tage

Man erkennt, daß die Geschwindigkeit dieser Kondensation, wie schon Hahn und Stiehl beobachtet haben, ebenfalls in dem Sinne p_H-abhängig ist, daß mit steigendem p_H die Reaktion rascher verläuft; aber auch bei p_H 7 verläuft die Reaktion noch so langsam, daß erst nach $2^1/_2$ Tagen 30 Proc. der 3,4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure reagiert haben, während bei der Anwendung von Homopiperonal bereits nach 13 Minuten, also in etwa $^1/_{300}$ der Zeit, 30 Proc. Tetrahydro-isochinolinbase gebildet und etwa 80 Proc. des Aldehyds umgesetzt worden sind. Die Reaktionsgeschwindigkeit des Aldehyds übertrifft die der Brenztraubensäure demnach um Größenordnungen, und wenn Hahn und Stiehl bei ihren Kondensationen in einigen Tagen eine brauchbare Ausbeute an Kondensationsprodukten erhalten haben, so nur deshalb, weil sie in sehr hohen, nicht physiologischen Konzentrationen, nämlich in mindestens 0,3-molaren Lösungen gearbeitet haben.

Wir haben demnach zwei Gründe für die in der vorliegenden Arbeit weiter experimentell gestützte Annahme, daß nicht Brenztraubensäuren, sondern *Aldehyde* die Vorstufen der in der Natur vorkommenden Tetrahydro-isochinolinbasen sind: einmal die von Hahn und Stiehl[1]) festgestellte Tatsache, daß bei der Kondensation der Brenztraubensäuren nicht etwa unter Kohlendioxydabspaltung die Tetrahydro-isochinoline, sondern die nicht in der Natur vorkommenden Tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuren gebildet werden, dann die von uns festgestellte Tatsache, daß die Phenylbrenztraubensäuren in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit weit hinter den Phenylacetaldehyden zurückbleiben.

Offen bleibt vorläufig noch die Frage nach der Entstehung der optischen Aktivität der Isochinolin-alkaloide. Wir haben den bereits veröffentlichten Überlegungen über diese Frage[2]) im Augenblick nichts hinzuzufügen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung der vorstehenden Arbeit. Der eine von uns dankt ferner der *Justus-Liebig-Gesellschaft* für die Gewährung eines Liebig-Stipendiums, das ihm die Teilnahme an der Arbeit ermöglichte.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (VI) nach der Bischler-Napieralsky-Synthese.

Die benötigte Homopiperonylsäure wurde aus Piperonal über den Alkohol, das Chlorid und Cyanid in folgender Weise gewonnen:

Piperonylalkohol[3]). 50 g Piperonal werden in 500 ccm absolutem Isopropylalkohol, der durch 4-stündiges Kochen mit Calciumoxyd, Abdestillieren, weiteres Kochen mit Aluminiumisopropylat und erneutes Abdestillieren hergestellt worden war, gelöst, mit 10 g Aluminiumisopropylat versetzt und das Ganze in einem Ölbad von 95° 4 Stunden mit aufgesetzter Widmerkolonne am absteigenden Kühler erhitzt. Nach dieser Zeit, in der 200 ccm Destillat vom Siedep. 77—81° übergegangen

[1]) B. **69**, 2627 (1936). [2]) Z. Ang. **50**, 803 (1937).

[3]) Vgl. W. Ponndorf, Z. Ang. **39**, 138 (1926); H. Meerwein u. R. Schmidt, A. **444**, 221 (1925).

waren, ist im Destillat mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1n-Salzsäure kein Aceton mehr nachzuweisen. Man versetzt den Rückstand mit Wasser, säuert gerade mit Salzsäure an, äthert aus, trocknet und destilliert den Ätherrückstand i. V. Ausbeute 45 g Piperonylalkohol vom Siedep. 151°/13 mm; das Destillat erstarrt zu Krystallen vom Schmelzp. 51°.

Piperonylchlorid. Zu einer Lösung von 43 g Piperonylalkohol in 190 ccm trockenem, alkoholfreiem Chloroform gibt man 24 ccm wasserfreies Pyridin und dann unter Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 20,4 ccm Thionylchlorid in 50 ccm Chloroform. Nach einigem Stehen gießt man in Eiswasser, schüttelt die Chloroformschicht mit Bicarbonatlösung durch, trocknet und destilliert den Chloroformrückstand i. V. Ausbeute 41,6 g Piperonylchlorid vom Siedep. 130°/13 mm.

Piperonylcyanid. Die Lösung von 41,6 g Chlorid in 100 ccm 96-proc. Alkohol wird auf einmal mit der Lösung von 40 g Natriumcyanid in 100 ccm Wasser versetzt und das Ganze 25 Minuten am Rückfluß gekocht. Man dampft den Alkohol auf dem Wasserbad, dann i. V. ab, versetzt den Rückstand mit Wasser, äthert aus und destilliert den Ätherrückstand i. V. mit einer kurzen Widmerspirale. Nach einem bei 135—160°/14 mm siedenden Vorlauf von 7,4 g gehen 26,8 g Piperonylcyanid vom Siedep. 164°/14 mm über.

Homopiperonylsäure wurde aus dem Nitril durch Verseifen mit Alkali gewonnen[1]). Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Wasser 128°.

3',4'-Methylendioxy-phenylessigsäure-β-(3,4-dibenzyloxy-phenyl)-äthylamid (VIII).

Aus 5,64 g 3,4-Dibenzyloxy-phenyl-propionsäure-hydrazid wird nach der Vorschrift von C. Schöpf, H. Perrey und I. Jäckh[2]) eine Benzollösung des Azids hergestellt. Sie wird nach sorgfältigem Trocknen über Chlorcalcium bei normalem Druck auf 50 ccm eingeengt, zur Stickstoffabspaltung noch 2 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann mit der Lösung von 3,3 g Homopiperonylsäure in wenig Benzol, aus der vorher durch Abdestillieren von einigen ccm Benzol die letzten Wasserspuren entfernt worden waren, versetzt, und das Ganze unter Feuchtigkeitsausschluß 10 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann schüttelt man die nicht umgesetzte Säure mit Sodalösung aus und erhält nach

[1]) L. Hahn u. O. Schales, B. 67, 1493 (1934).
[2]) A. 497, 55, 62 (1932).

dem Abdampfen des Benzols das sofort krystallin erstarrende Amid in einer Ausbeute von 74 Proc. d. Th. Schmelzpunkt nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Benzol 119—121°.

4,747 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. Abnahme 0,5 Proc.): 13,080 mg CO_2, 2,550 mg H_2O.

$C_{31}H_{29}O_5N$ (495,2) Ber. C 75,12 H 5,90 Gef. C 75,15 H 6,01.

1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dibenzyloxy-3,4-dihydro-isochinolin-chlorhydrat (IX).

3,15 g Amid VIII werden in 15 ccm Chloroform unter Kühlung mit Kältemischung mit 3,25 g (2,5 Mol.) Phosphorpentachlorid allmählich unter gutem Umschütteln versetzt. Nach 10-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird mit 300 ccm absolutem Äther die Additionsverbindung des Chlorhydrats mit Phosphorpentachlorid gefällt, abgesaugt, mit Äther gewaschen, getrocknet (3,3 g) und durch Eintragen in 15 ccm eisgekühltes, absolutes Methanol zerlegt. Es krystallisieren sofort 2,25 g (70 Proc. d. Th.) des in der Überschrift genannten Chlorhydrats von IX, das, aus Methanol umkrystallisiert, konstant bei 205—207° schmilzt.

4,810 g Subst. (bei 80° i. Hochv. Abnahme 3,1 Proc. entspr. ½ Mol. Methanol): 12,670 mg CO_2, 2,430 mg H_2O.

$C_{31}H_{27}O_4N \cdot HCl$ (513,7) Ber. C 72,42 H 5,49
Gef. „ 71,84 „ 5,65.

Das *Jodmethylat* der Dihydrobase IX wird erhalten, wenn man 4,0 g des Chlorhydrats in 60 ccm absolutem Alkohol suspendiert, unter Sauerstoffausschluß im Stickstoffstrom die Lösung von 0,19 g Natrium in 10 ccm Alkohol zusetzt, nachdem das Chlorhydrat in Lösung gegangen ist, 10 ccm Methyljodid hinzufügt und das Ganze unter Stickstoff 5 Stunden am Rückflußkühler auf 60° (Badtemperatur) erhitzt. Das Jodmethylat krystallisiert aus, wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Alkohol und Wasser zur Entfernung des beigemengten Natriumchlorids gewaschen. Die Ausbeute beträgt 95 Proc. d. Th.; der Schmelzpunkt liegt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol konstant bei 204—205°.

4,864 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. keine Abnahme): 10,975 mg CO_2, 2,110 mg H_2O.

$C_{32}H_{30}O_4NJ$ (619,2) Ber. C 62,02 H 4,88 Gef. C 61,54 H 4,85.

1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dibenzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (X).

Reduziert man das vorstehend beschriebene Chlorhydrat von IX durch Kochen mit Zinkstaub in 50-proc. Essigsäure[1]), so erhält man nach dem üblichen Aufarbeiten die Tetrahydrobase in Krystallen, die nach 2-maligem Umkrystallisieren aus 70-proc. Alkohol konstant bei 108° (Sintern ab 105°) schmelzen.

5,378 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. Abnahme 0,4 Proc.): 15,255 mg CO_2, 2,920 mg H_2O.

$C_{31}H_{29}O_4N$ (479,2) Ber. C 77,63 H 6,10 Gef. C 77,36 H 6,07.

1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VI).

Die Base wird am besten durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung der Dihydro-isochinolinbase IX mit Platin als Katalysator und anschließende hydrierende Abspaltung der Benzylreste mit Palladium als Katalysator dargestellt.

5,1 g 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dibenzyloxy-3,4-dihydro-isochinolin-chlorhydrat werden in 250 ccm über CaO destilliertem Methanol mit 0,2 g Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt, wobei nach Aufnahme von 1,2 Mol. Wasserstoff die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man filtriert vom Platin, wäscht gut mit Methanol nach und schüttelt das Filtrat unter Zusatz von 3 g Bariumsulfat und 2 ccm einer 3-proc. Palladiumchlorürlösung erneut unter Wasserstoff, wobei die restlichen 1,8 Mol. Wasserstoff aufgenommen werden. Man filtriert, dampft das Filtrat i. V. zur Trockne und krystallisiert das zurückbleibende Chlorhydrat von VI aus einem Gemisch von Äthyl- und Isopropylalkohol um. Schmelzp. 256° (unter Aufschäumen); das Chlorhydrat enthält anscheinend 2 Mol. Krystallalkohol.

4,947 mg Subst. verloren bei 100° i. Hochv. 1,044 mg.

$C_{17}H_{17}O_4N \cdot HCl + 2\,C_2H_5OH$ (427,6)

Ber. 21,5 Gef. 21,1 Proc. Gewichtsverlust.

[1]) Vgl. z. B. C. Schöpf, I. Jäckh u. H. Perrey, A. 497, 65 (1932).

3,903 mg getr. Subst.: 8,640 mg CO_2, 1,910 mg H_2O.

$C_{17}H_{17}O_4N \cdot HCl$ (335,6)	Ber.	C 60,79	H 5,40
	Gef.	„ 60,37	„ 5,47.

Die freie *Base* wird aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrats mit Soda gefällt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand ist fest und undeutlich krystallin. Schmelzp. 128° (unter Aufschäumen; Sintern ab 123°); die Base wurde nicht weiter gereinigt.

Das *Pikrat* wird aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrats durch Fällen mit wäßriger Pikrinsäure erhalten. Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 159° (unter Aufschäumen; Sintern ab 153°).

Das *Pikrolonat* schmilzt, in analoger Weise dargestellt, sehr unscharf. Bei 159° bläht es sich auf, schmilzt bei 165—170° trüb an der Wand und zersetzt sich bei 238—240°. Es enthält Krystallwasser. Aus heißer wäßriger Lösung oder aus Alkohol oder Isopropylalkohol wird es krystallwasserfrei mit dem scharfen Schmelzp. 243° (unter Zers.) erhalten.

Zur *quantitativen Bestimmung* des 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (VI) ist das Pikrat nicht geeignet, da es zu leicht löslich ist. Dagegen eignet sich das *Pikrolonat* gut zur quantitativen Bestimmung auch im Gemisch mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I), da dieses ein leicht lösliches Pikrolonat gibt. Die Bestimmung bei Gegenwart von β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin war für unsere Versuche deshalb von Bedeutung, weil bei den Kondensationen von β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin mit Homopiperonal Lösungen zu erwarten waren, die VI neben unverbrauchtem I enthielten.

Zur Prüfung der Brauchbarkeit der Bestimmung wurde daher so verfahren, daß in 30 ccm Wasser so viel Chlorhydrat von VI und Bromhydrat von I gelöst wurde, daß die Lösung in bezug auf beide Basen zusammen, also berechnet auf den Stickstoff, $^n/_{100}$ war. Die 30 ccm enthielten also 0,3 Millimol. VI + I. Sie wurden jeweils mit 70 ccm einer wäßrigen Pikrolonsäurelösung, die 0,0792 g Pikrolonsäure (0,3 Millimol.) enthielten, d. h. also mit der gerade ausreichenden Menge Pikrolonsäurelösung in der Kälte versetzt, wobei das Pikrolonat von VI sofort krystallin in zu Kugeln vereinigten Nadeln ausfiel, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten. Das Pikrolonat wurde nach 5 Minuten langem Stehen bei Zimmertemperatur auf einem Goochtiegel mit Glassinterplatte abgesaugt, im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd bei Zimmertemperatur zur Gewichtskonstanz getrocknet, wobei das Krystallwasser entweicht, und gewogen. Schließlich wurde noch der

Schmelzpunkt kontrolliert; er lag in allen Fällen bei 238—240° (Zers. unter Aufschäumen und Schwarzfärbung; leichtes Sintern ab 165°). Im einzelnen wurden folgende Ausbeuten erhalten:

Tabelle 3.

Quantitative Bestimmung von VI bei Gegenwart von I als Pikrolonat.

Versuch Nr.	Verhältnis VI/I	Pikrolonat von VI		Ausbeute in % d. Th.
		Ber. (g)	Gef. (g)	
1	100 : 0	0,1690	0,1615	95,5
2	90 : 10	0,1520	0,1460	96
3	80 : 20	0,1351	0,1300	96
4	70 : 30	0,1182	0,1140	96,5
5	60 : 40	0,1013	0,0985	97
6	50 : 50	0,0845	0,0825	97,5
7	40 : 60	0,0676	0,0655	97
8	30 : 70	0,0507	0,0500	98,5
9	20 : 80	0,0338	0,0335	99
10	10 : 90	0,0169	0,0165	98

Man erkennt deutlich, daß wie zu erwarten war, ein Überschuß der Pikrolonsäure die Verluste an Pikrolonat von VI herabmindert. Trotzdem wurde darauf verzichtet, einen größeren Überschuß an Pikrolonsäure zu verwenden, um die Ansätze nicht noch mehr zu verdünnen. Die erreichte Genauigkeit von 96 Proc. d. Th. war für unsere Versuche völlig ausreichend.

1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-2-methyl-6,7-dibenzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.

2,0 g Jodmethylat der Dihydrobase IX werden in 25 ccm Eisessig mit einer warmen Lösung von 0,539 g Silberacetat in 30 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig versetzt. Man filtriert vom ausgeschiedenen Jodsilber, erhitzt das Filtrat mit 10 g Zinkstaub 4 Stunden am Rückfluß zum Sieden, gießt vom unverbrauchten Zink ab, macht mit Ammoniak alkalisch und äthert aus. Da der Ätherrückstand nicht krystallisiert, wird die gut getrocknete Ätherlösung der Base mit der gerade ausreichenden Menge ätherischer Salzsäure gefällt, der Äther von dem zuerst harzig ausfallenden Chlorhydrat abgegossen und dieses durch Anreiben mit Wasser zur Krystallisation gebracht. Das Chlorhydrat läßt sich aus Wasser umkrystallisieren; Schmelzp. 105—115° unter Aufschäumen. Es hält $^1/_2$ Mol. Krystallwasser sehr fest.

4,468 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. Abnahme 0,3 Proc.): 11,695 mg CO_2, 2,530 mg H_2O.

$C_{33}H_{33}O_4NCl + {}^1/_2H_2O$ (538,7) Ber. C 71,28 H 6,17
Gef. „ 71,39 „ 6,33.

Synthese des 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (VI) aus 3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd (IV; Homopiperonal) und β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I).

Homopiperonal wurde aus Safrol über das Oxyd und Glycol dargestellt.

Safroloxyd. Die Oxydation des Safrols mit Benzopersäure verläuft, wie schon Meerwein festgestellt hat[1]), verhältnismäßig langsam. Außerdem konnten wir auch bei Anwendung eines 50-proz. Überschusses an Benzopersäure nie mehr als 60 Proc. d. Th. Safroloxyd gewinnen; es entstehen bei zu langer Reaktionsdauer offenbar durch Anlagerung von Benzoesäure an den Oxydring des Safroloxyds nicht destillierbare Produkte (Monobenzoyl-safrolglycol?). Bei Anwendung der äquimolekularen Menge Benzopersäure wird eine 50-proc. Ausbeute an Safroloxyd erhalten; der Rest des Safrols wird im wesentlichen unverändert zurückerhalten.

16,0 g Safrol werden in Chloroform (in Äther verläuft die Reaktion, wie gleichfalls schon Meerwein[1]) beobachtet hat, noch wesentlich langsamer) mit einer ${}^m/_2$ Benzopersäurelösung in Chloroform[2]), die durch Ausschütteln mit Bicarbonatlösung von Benzoesäure befreit worden war, 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Man schüttelt dann mit Natronlauge aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Chloroformrückstand i. V. mit Widmerspirale. Nach einem Vorlauf von 7,3 g unverändertem Safrol vom Siedep. 108—110°/11 mm destillieren bei 149—150°/11 mm 8,8 g Safroloxyd (50 Proc. d. Th.) über.

Safrolglycol. Entgegen den Angaben von Erdtman und Robinson[3]), die Safroloxyd nicht zu Safrolglycol hydrolysieren konnten, gelingt die Hydrolyse durch kurzes Kochen mit 10-proc. Essigsäure in ausgezeichneter Ausbeute. 21,6 g Safroloxyd werden mit der 10-fachen Menge 10-proc. Essigsäure ${}^1/_4$ Stunde am Rückfluß gekocht, wobei das Oxyd klar in Lösung geht. Nach dem Erkalten sättigt man die Lösung mit Pottasche, und schüttelt das Glycol mit viel Äther aus. Der Ätherrückstand (21,3 g = 90 Proc. d. Th.) erstarrt sofort krystallin. Nach ein-

[1]) J. pr. [2] **113**, 9 (1926).

[2]) Dargestellt nach M. W. C. Smit, R. 49, 676 (1930) aus Benzoylperoxyd mit alkoholischer Natronlauge.

[3]) Soc. **1933**, 1530.

maligem Umkrystallisieren aus Benzol liegt der Schmelzpunkt konstant bei 82° [Lit.[1]): 82°].

Homopiperonal. Die Spaltung des Safrolglycols mit Blei-(IV)-acetat nach Criegee erfolgt entsprechend den Angaben von Erdtman und Robinson[2]), sowie von Späth, Kuffner und Kesztler[3]) mit einer Ausbeute von 90 Proc. d. Th. Der Aldehyd siedet bei 88—90°/0,04 mm. Er wurde durch sein Semicarbazon vom Schmelzp. 180° (Lit.[3,4]): 180°) charakterisiert[5]). Die Löslichkeit des Aldehyds in Wasser von 25° beträgt etwa 1,8 g/Liter.

Zur *quantitativen Bestimmung* des Aldehyds in seiner wäßrigen Lösung ist das *Semicarbazon* geeignet. Man versetzt 20 ccm der wäßrigen Lösung des Aldehyds, die der Löslichkeit des Aldehyds in Wasser entsprechend maximal etwa $^{m}/_{90}$ sein kann, mit 3 ccm einer mit Natriumacetat versetzten 20-proc. Lösung von Semicarbazid-chlorhydrat in Wasser, die ein p_H von etwa 4 hat, impft mit einer Spur Semicarbazon, läßt 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen, saugt den krystallinen Niederschlag auf einem Mikrogoochtiegel ab und wäscht dreimal mit je 1 ccm eiskaltem Wasser nach. Man trocknet i. V. bei 100° zur Konstanz, wiegt und identifiziert den Niederschlag durch den Schmelzp. (180°).

Die Brauchbarkeit des Verfahrens geht aus folgenden Bestimmungen hervor: 0,820 g (5 Millimol.) frisch destilliertes Homopiperonal wurden in 500 ccm ausgekochtem Wasser in der Kälte unter Schütteln gelöst und Proben mit Semicarbazidlösung gefällt:

Tabelle 4.

Quantitative Bestimmung von IV als Semicarbazon.

Versuch Nr.	ccm Lösung	Semicarbazon	
		berechnet (g)	gefunden (g)
1	20	0,044	0,040
2	10 + 10 ccm Wasser	0,022	0,018
3	5 + 15 „ „	0,011	0,0075
4	5 + 15 „ „	0,011	0,007

[1]) F. Tiemann, B. **24**, 2881 (1891).
[2]) Soc. **1933**, 1530. [3]) B. **69**, 382 (1936).
[4]) C. Harries u. H. Adam, B. **49**, 1032 (1916).
[5]) F. W. Semmler u. K. Bartelt geben B. **41**, 2752 (1908) als Schmelzp. 189° an (Druckfehler?).

Bei allen Versuchen wurden 0,004 g Semicarbazon zu wenig gefunden, was offenbar der Löslichkeit des Semicarbazons entspricht. Man erhält daher die richtigen Werte, wenn man zu der gefundenen Menge Semicarbazon für je 20 ccm der Lösung, die gefällt wurde, 0,004 g als Korrektur addiert.

Zur Bestimmung der *Haltbarkeit* des Aldehyds in wäßriger Lösung von verschiedenem p_H wurde eine wäßrige Aldehydlösung mit Citrat- bzw. Phosphatpuffer auf p_H 3, 5 und 7 gebracht, und die Aldehydmenge sofort und nach 3-tägigem Stehen im Thermostaten bei 25° bestimmt. Das erhaltene Semicarbazon zeigte in allen Fällen den Schmelzp. 179°.

Tabelle 5.

Beständigkeit von IV in wäßriger Lösung.

Versuch Nr.	p_H	50 ccm der Lösung gaben Semicarbazon (g):	
		sofort	nach 3 Tagen
1	3	0,078	0,078
2	5	0,078	0,077
3	7	0,078	—

Man sieht, daß bei p_H 3 und 5 der Aldehyd beständig ist. Die Anwesenheit von Citratpuffer hat auch keinerlei Einfluß auf die Bestimmung. Bei p_H 7 erleidet er dagegen rasche Selbstkondensation, so daß nach 3 Tagen kein Aldehyd mehr als Semicarbazon nachweisbar ist. Die Selbstkondensation äußert sich auch in der Bildung eines bei p_H 7 nach etwa 24 Stunden auftretenden, amorphen Niederschlags, der bei p_H 9 schon nach 1 Stunde auftritt. Aus diesen amorphen Niederschlägen hat sich nichts Krystallisiertes erhalten lassen.

Durch die Salze organischer Amine wird die Selbstkondensation des Homopiperonals in wäßriger Lösung beschleunigt. Näher untersucht wurde das Verhalten des Homopiperonals gegen ß-Phenyläthylamin-chlorhydrat. Zu diesem Zweck wurden 0,18 g Aldehyd in Wasser (67 ccm) und Pufferlösung (30 ccm $^m/_5$-Puffer) unter Schütteln gelöst und dann die konz. wäßrige Lösung von 0,158 g ($^1/_{1000}$ Mol.) β-Phenyläthylamin-chlorhydrat in 3 ccm Wasser unter Schütteln zugegeben. Das Gesamtvolumen betrug 100 ccm; die Lösung ist in bezug auf den Aldehyd $^m/_{90}$, das Amin $^m/_{100}$ und den Puffer $^m/_{15}$. Sie wurde bei 25° im Thermostaten aufbewahrt und sofort und in Abständen der Aldehyd als Semicarbazon gefällt.

Wo keine Zahl eingetragen ist, wurde keine Bestimmung gemacht; ÷ bedeutet keinen Niederschlag. Die Versuche wurden mit demselben Ergebnis wiederholt. Der bei p_H 7 nach 24 Stunden erhaltene amorphe Niederschlag wurde abzentrifugiert, gut mit Wasser gewaschen, i. V. zur Konstanz getrocknet und analysiert; die Substanz, deren Einheit-

lichkeit wir nicht weiter untersucht haben, die aber wahrscheinlich ein Gemisch ist, erwies sich als stickstoffhaltig. Gefunden wurden C 68,8 H 5,0 N 1,7 Proc. Für ein Kondensationsprodukt aus 4 Mol. Aldehyd und 1 Mol. Amin berechnen sich ohne Wasserabspaltung: C 68,0 H 5,6 N 1,8, bei Abspaltung von 1 Mol. Wasser bei der Kondensation: C 69,5 H 5,4 N 1,8 Proc.

Tabelle 6.

Beständigkeit von IV in wäßriger Lösung bei Gegenwart von β-Phenyläthylamin.

Versuch Nr.	p_H	20 ccm der Lösung gaben Semicarbazon (g): Aus 50 ccm der Lösung wurden als amorpher Niederschlag abzentrifugiert (g) (Zahlen in Klammern):							
		sofort	nach 10 Min.	nach 30 Min.	nach 2 Stdn.	nach 6 Stdn.	nach 24 Stdn.	nach 48 Stdn.	nach 72 Stdn.
1	5	0,043					0,028		0,0175 (0,015)
2	6	0,043			0,029		0,0155 (0,027)	0,003 (0,045)	
3	7	0,043	0,0335	0,0255	0,014	÷ (0,035)	÷ (0,0475)		(0,081)

Man erkennt aus der Tabelle, daß der Aldehyd bei p_H 5 nach 3 Tagen, nach denen er ohne Aminzusatz noch quantitativ nachweisbar ist, zu 58 Proc. nicht mehr als Semicarbazon gefaßt wird. Der dann aufgetretene amorphe Niederschlag (0,015 g aus 50 ccm) dürfte entsprechend seiner analytischen Zusammensetzung zu $^4/_5$ aus Aldehyd entstanden sein, entspricht also nur 14 Proc. des eingesetzten Aldehyds. 44 Proc. des angewandten Aldehyds lagen danach bei p_H 5 nach 3 Tagen in einer mit Semicarbazid im Laufe von 15 Minuten nicht reagierenden Form vor. Es liegt nahe, für diesen Anteil wenigstens zum Teil das Vorliegen als Schiffsche Base anzunehmen; einen sicheren Beweis dafür haben wir allerdings nicht erbracht.

Die *Synthese unter zellmöglichen Bedingungen* wurde so ausgeführt, daß in 100 ccm eines Ansatzes 0,180 g Homopiperonal (IV), 0,234 g Bromhydrat des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamins (I) und 30 ccm $^m/_5$ Pufferlösung gelöst waren. Verwandt wurde für die Versuche bei p_H 3—5 Citrat-, für die Versuche bei p_H 6—7 Phosphatpuffer. Die Lösungen waren in bezug auf das Amin $^m/_{100}$, in bezug auf den Aldehyd $^m/_{90}$, in bezug auf das Puffergemisch $^m/_{15}$. Es wurde zuerst der frisch destillierte Aldehyd in dem Gemisch von 30 ccm Pufferlösung und 67 ccm ausgekochtem Wasser unter

Tabelle 7.

Kondensation von IV mit 1 zu VI unter zellmöglichen Bedingungen.

Versuch Nummer	p_H	20 ccm der Lösung gaben Semicarbazon (g; obere Zahl): 30 „ „ „ „ Pikrolonat (g; untere Zahl): Aus 50 ccm d. Lösung wurden als amorpher Niederschlag insges. abzentrifugiert (g; Zahlen in Klammern):								
1	3	sofort 0,043 —	nach 6 Tagen 0,0045 0,0545	nach 10 Tagen — 0,077	nach 20 Tagen 0,105					
2	4	sofort 0,043	nach 24 Stdn. 0,022 0,050	nach 50 Stdn. 0,008 0,078	nach 70 Stdn. — 0,089	nach 5 Tagen — 0,100	nach 7 Tagen 0,117	nach 9 Tagen 0,126	nach 14 Tagen 0,130	
3	5	sofort 0,042 —	nach 6 Stdn. 0,0105 0,0625	nach 12 Stdn. — 0,0925 (0,004)	nach 24 Stdn. — 0,1105 (0,008)	nach 50 Stdn. — 0,1257	nach 70 Stdn. 0,138	nach 5 Tagen 0,1375 (0,010)		
4	6	sofort 0,043 —	nach 30 Min. 0,026 0,034	nach 1 Stde. 0,010 0,058	nach 2 Stdn. — 0,091 (0,008)	nach 4 Stdn. — 0,108 (0,010)	nach 6 Stdn. 0,116 (0,012)	nach 18 Stdn. 0,136	nach 24 Stdn. 0,1365 (0,014)	
5	7	sofort 0,040 —	nach 10 Min. 0,012 0,0415	nach 20 Min. — 0,061	nach 30 Min. — 0,0745 (0,0165)	nach 45 Min. 0,084	nach 1 Stde. 0,093	nach 2 Stdn. 0,108	nach 6 Stdn. 0,123 (0,0275)	nach 12 Stdn. 0,125 (0,027)

Umschütteln gelöst, dann die Lösung des Bromhydrats in 3 ccm Wasser zugegeben und das Ganze im Thermostaten bei 25° aufbewahrt. Sofort und in den in der Tab. 7 angegebenen Abständen wurde in Proben von je 20 ccm der Aldehyd IV als Semicarbazon und in je 30 ccm das entstandene Tetrahydroisochinolin VI als Pikrolonat nach den oben angegebenen Methoden bestimmt. Die erhaltenen Ausbeuten sind in der Tab. 7 wiedergegeben. Die Versuche wurden mit praktisch denselben Ausbeuten wiederholt; angegeben ist aus Gründen der Raumersparnis nur eine Versuchsreihe. Die Schmelzpunkte des Semicarbazons bzw. des Pikrolonats wurden in jedem Falle bestimmt.

Die Versuchsansätze bei p_H 3 und 4 blieben klar, die bei p_H 5—7 trübten sich nach einiger Zeit, und zwar um so eher, je stärker alkalisch der Versuchsansatz war. Bei p_H 7 war schon nach 5 Minuten eine Opaleszenz der Lösung zu bemerken; der Ansatz bei p_H 6 trübte sich nach 45 Minuten, der bei p_H 5 nach 3 Stunden. Die Trübungen, die amorph waren und nicht zur Krystallisation gebracht werden konnten, wurden von Zeit zu Zeit aus 50 ccm des vorher gut durchgeschüttelten Ansatzes abfiltriert, bzw. abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen. Auch diese Ausbeuten sind in der Tabelle angegeben. Es ist dabei keine Rücksicht darauf genommen, daß der Niederschlag uneinheitlich, zum Teil in Äther löslich, zum Teil darin unlöslich ist. Der bei p_H 7 nach 7 Stunden erhaltene Niederschlag wurde nach dem Trocknen i. Hochv. bei Zimmertemperatur analysiert. Er ergab 67,5 Proc. C, 5,2 Proc. H und 2,4 Proc. N, und könnte aus 3 Mol. Aldehyd und 1 Mol. Amin unter Abspaltung von 1 H_2O entstanden sein; für diese Zusammensetzung berechnen sich 66,9 Proc. C, 5,3 Proc. H und 2,2 Proc. N. Legt man diese Annahme zugrunde, so kann man aus den erhaltenen Mengen amorpher Kondensationsprodukte die Menge Aldehyd berechnen, die in dieser Nebenreaktion verbraucht wird. Sie beträgt im allgemeinen weniger als 10 Proc. des angewandten Aldehyds und erreicht nur bei p_H 7 20 Proc.

In der Tab. 8 sind die Ergebnisse nun in übersichtlicher Weise zusammengefaßt, und zwar sind die Zahlen der vorstehenden Tabelle folgendermaßen umgerechnet: Die erste Zahl der Tab. 8 bedeutet die Menge des nach der angegebenen Zeit verschwundenen, d. h. im Laufe von 15 Minuten bei Zimmertemperatur nicht mehr als Semicarbazon faßbaren Aldehyds. Sie errechnet sich aus der

Differenz der gefundenen Semicarbazonmenge gegenüber der bei sofortiger Bestimmung gefundenen Menge von 0,043 g/20 ccm[1]).

Eine Korrektur braucht nicht angebracht zu werden, da ja in alle Bestimmungen der gleiche Löslichkeitsfehler eingeht. Da der Aldehyd in einem kleinen Überschuß gegenüber dem Amin vorliegt, ist die Menge des verschwundenen Aldehyds nicht in Procent der gesamten angewandten Menge, sondern in Procent der dem Amin äquivalenten Menge angegeben, um die Zahlen unmittelbar mit den Ausbeutezahlen an Pikrolonat vergleichbar zu machen. Wenn also z. B. die Differenz der Semicarbazonmengen gerade der Hälfte des ursprünglich vorhandenen Aldehyds (0,180 g/100 ccm) entspricht, so ist dies nicht als 50 Proc. verschwundener Aldehyd, sondern als 55 Proc. der dem Amin äquivalenten Aldehydmenge (d. i. 0,164 g/100 ccm entsprechend $^1/_{1000}$ Mol.) in Rechnung gesetzt worden. Wenn nach dieser Rechnung 100 Proc. des Aldehyds verschwunden sind, so sollte bei sofortiger und quantitativer Umsetzung eine 100-proc. Ausbeute an Tetrahydro-isochinolinbase VI gefunden werden. Im übrigen findet man schließlich ein Verschwinden der gesamten in Lösung befindlichen 110 Proc. Aldehyd (berechnet auf das Amin), was sich, abgesehen von Nebenreaktionen des Aldehyds, allein schon dadurch erklärt, daß die zuviel vorhandenen 10 Proc. bei den angewandten Konzentrationen gerade der Löslichkeit des zur Bestimmung verwandten Semicarbazons entsprechen, so daß der Überschuß von 10 Proc. für sich allein keinen Niederschlag an Semicarbazon geben kann.

Die zweite Zahl der Tab. 8 bedeutet jeweils die Ausbeute an Tetrahydro-isochinolinverbindung VI in Procent der Theorie. Die Zahlen sind entsprechend der Tab. 3 korrigiert. Die in der Tabelle niedergelegten Ergebnisse sind im theoretischen Teil diskutiert.

Zur sicheren Identifizierung des entstandenen 1-(3′,4′-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (VI) diente einmal die Bestimmung der Schmelzpunkte und die Mischprobe der erhaltenen *Pikrolonate.* Sie wurden außerdem aus mehreren Ansätzen gesammelt und aus Isopropylalkohol umkrystallisiert. Das Pikrolonat schmolz dann bei 243° (Zers.).

[1]) Theoretisch sind 0,0485 g zu erwarten; die Differenz entspricht dem auf der Löslichkeit des Semicarbazons beruhenden Defizit von 0,004 g/20 ccm und der Fehlergrenze der Bestimmung, die bei ± 0,001 g liegen dürfte.

Tabelle 8.

Versuch Nummer	p_H	Verhältnis verschwundener Aldehyd (IV) in Proc. d. Th. zu entstandener Tetrahydro-isochinolinverbindung (VI), gleichfalls in Proc. d. Th.:							
1	3	nach 6 Tagen 87/33	nach 10 Tagen 100/47	nach 20 Tagen 100/64					
2	4	nach 24 Stdn. 48/30	nach 50 Stdn. 79/48	nach 70 Stdn. 100/54	nach 5 Tagen 100/61	nach 7 Tagen 100/71	nach 9 Tagen 100/77	nach 14 Tagen 100/80	
3	5	nach 6 Stdn. 74/38	nach 12 Stdn. 100/56	nach 24 Stdn. 100/68	nach 50 Stdn. 100/78	nach 70 Stdn. 100/85	nach 5 Tagen 100/85		
4	6	nach 30 Min. 38/20	nach 1 Stde. 75/35	nach 2 Stdn. 100/55	nach 4 Stdn. 100/66	nach 6 Stdn. 100/71	nach 18 Stdn. 100/84	nach 24 Stdn. 100/84	
5	7	nach 10 Min. 70/25	nach 20 Min. 100/37	nach 30 Min. 100/45	nach 45 Min. 100/51	nach 1 Stde. 100/57	nach 2 Stdn. 100/66	nach 6 Stdn. 100/75	nach 12 Stdn. 100/77

4,851 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. keine Abnahme): 10,200 mg CO_2, 2,010 mg H_2O.

$C_{17}H_{17}O_4N \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ (563,2)	Ber.	C 57,53	H 4,47
	Gef.	„ 57,35	„ 4,63.

Von einer weiteren Probe des aus wäßriger Lösung gefällten und kurz auf Ton getrockneten Pikrolonats wurde der Krystallwassergehalt der unter diesen Bedingungen mit 1 Mol. Krystallwasser krystallisierenden Verbindung bestimmt.

0,2770, 0,3799 mg Subst. verloren über P_2O_5 i. V. bei Zimmertemperatur 0,0080, 0,0112 mg.

$C_{27}H_{25}O_9N_5 + H_2O$ (581,2)
Ber. 3,09 Gef. 2,89, 2,94 Proc. Gewichtsverlust.

Beim Erhitzen der Substanz auf 100° i. V. trat keine weitere Gewichtsabnahme ein.

Aus einem weiteren Ansatz von $p_H = 4$ wurde die Base VI durch Sodalösung gefällt, abgesaugt und durch Anreiben mit konz. Salzsäure das *Chlorhydrat* erhalten, das nach dem Absaugen, Trocknen und Umkrystallisieren aus einem hälftigen Gemisch von Äthyl- und Isopropylalkohol konstant bei 256° schmolz (unter Aufschäumen; Mischprobe mit dem über das Säureamid dargestellten Präparat).

Kondensation von 3,4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin (I) unter zellmöglichen Bedingungen.

Die Darstellung der *3,4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure* erfolgte nach den Angaben der Literatur aus Piperonal über das Azlacton[1]). Zur *quantitativen Bestimmung* der Säure in wäßriger Lösung ist das *p-Nitrophenylhydrazon* geeignet, das beim Versetzen mit einer salzsauren Lösung von p-Nitrophenylhydrazin schon in der Kälte ausfällt, und aus Eisessig umkrystallisiert bei 201° schmilzt. Zur Prüfung der Genauigkeit der Bestimmung wurde eine $^n/_{100}$-Lösung des Natriumsalzes der Säure durch Lösen von 0,208 g Säure in 1,0 ccm 1 n-Natronlauge und Verdünnen auf 100 ccm hergestellt. Von dieser Lösung wurden dann weitere Verdünnungen durch Mischen mit Wasser im Verhältnis 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4 und 5 : 5 hergestellt und je 10 ccm dieser Lösungen mit je 5 ccm einer mit p-Nitrophenylhydrazin gesättigten 0,5 n-Salzsäure versetzt, nach 20 Minuten langem Stehen der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 1 ccm eiskaltem Wasser gewaschen, über Phosphorpentoxyd bei 100° i. V. getrocknet und gewogen.

[1]) W. Kropp u. H. Decker, B. 42, 1190 (1909).

Tabelle 9.

Quantitative Bestimmung der 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure als p-Nitrophenylhydrazon.

	Ausbeute an p-Nitrophenylhydrazon:					
Ber. (g):	0,0329	0,0296	0,0263	0,0230	0,0197	0,0165
Gef. (g):	0,0320	0,0285	0,0250	0,0210	0,0180	0,0145.

Die Differenz gegenüber den berechneten Werten schwankt zwischen 0,9 und 2,0 mg und beträgt durchschnittlich 1,5 mg, die als Korrektur für je 10 ccm gefällter Lösung eingesetzt werden können.

Die *Kondensation* der Brenztraubensäure mit dem Amin I wurde bei p_H 5, 6 und 7 in der Weise untersucht, daß nur die Abnahme an 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure bestimmt wurde, die möglicherweise, wenn nämlich die Brenztraubensäure sich dem Homopiperonal analog verhält, höher, auf keinen Fall aber geringer ist, als der Synthese der zu erwartenden[1]) 1-(3',4'-Methylendioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-carbonsäure-(1) entspricht. Die Lösungen waren in bezug auf die Brenztraubensäure, die als Natriumsalz in Wasser gelöst wurde, und in bezug auf das β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin, das als Bromhydrat zur Anwendung kam, jeweils $^m/_{100}$, in bezug auf den Puffer $^m/_{15}$. Von zwei übereinstimmenden Versuchsreihen ist in der folgenden Tabelle nur eine angegeben. Die Fällung erfolgte aus je 10 ccm in der vorstehend angegebenen Weise.

Tabelle 10.

Kondensation von 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure mit I unter zellmöglichen Bedingungen.

Versuch Nummer	p_H	Aus 10 ccm erhaltene Menge p-Nitrophenylhydrazon (g):			
		sofort	nach 24 Stunden	nach 3 Tagen	nach 14 Tagen
1	5	0,032	0,032	0,031	0,028
2	6	0,032	0,0275	0,0235	0,018
3	7	0,032	0,027	0,0205	0,007

In der letzten Tab. (11) sind die Werte so umgerechnet, daß die jeweils nach der angegebenen Zeit nicht mehr

[1]) G. Hahn u. K. Stiehl, B. 69, 2627 (1936).

nachweisbare Menge 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure in Procent der angewandten Menge angegeben ist.

Tabelle 11.

Versuch Nummer	PH.	Umgesetzte Menge 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure (in Proc. der Theorie):		
		nach 24 Stunden	nach 3 Tagen	nach 14 Tagen
1	5	0	3	12
2	6	14	23	42
3	7	15	35	76

Vergleicht man diese Zahlen mit den entsprechenden Zahlen der Tab. 8, so erkennt man ohne weiteres die viel geringere Reaktionsgeschwindigkeit der Brenztraubensäure.

Die Synthese des 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyds (Homoisovanillins) und des 3,4-Dioxyphenylacetaldehyds (Homoprotocatechualdehyds);

von *Clemens Schöpf, Eva Brass, Ernst Jacobi, Walter Jorde, Walter Mocnik, Ludwig Neuroth* und *Walter Salzer.*

Nach dem Schema des Aminosäureabbaus von O. Neubauer und K. Fromherz[1]) können aus den natürlichen Aminosäuren der aromatischen Reihe *Phenylacetaldehyde* hervorgehen, die demnach als zellmögliche Verbindungen angesehen werden dürfen. Dem Phenylalanin entspricht dabei der *Phenylacetaldehyd*, dem Tyrosin der *4-Oxy-phenylacetaldehyd* und dem 3,4-Dioxy-phenylalanin (Dopa) der *3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd* (XXI). Da nun der pflanzliche Organismus phenolische Hydroxylgruppen in Methoxylgruppen

[1]) H. 70, 348 (1910); vgl. F. Knoop, H. 67, 489 (1910) und F. Ehrlich, B. 40, 1046 (1910).

und benachbarte phenolische Hydroxylgruppen in die Methylendioxygruppe überführen kann, so darf man auch die den genannten Aldehyden entsprechenden Methyl- und Methylenäther, d. h. also den *4-Methoxy-phenylacetaldehyd*, den *3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd* (VII), den isomeren *3-Methoxy-4-oxy-phenylacetaldehyd*, den *3,4-Dimethoxy-phenylacetaldehyd* und den *3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd* als für den pflanzlichen Organismus zellmöglich ansehen.

Als Naturstoff aufgefunden wurde von den genannten Aldehyden bisher nur der Phenylacetaldehyd, der in Spuren im Rosenöl nachgewiesen werden konnte[1]). Bei der Reaktionsfähigkeit der Aldehyde und der Leichtigkeit, mit der sie in der Zelle der Oxydation oder Reduktion anheimfallen werden, ist ihr Auftreten in merklicher Konzentration von vornherein unwahrscheinlich. Ganz wesentlich beständiger sind aber ihre Reduktionsprodukte, die β-Phenyläthylalkohole, und ihre Oxydationsprodukte, die Phenylessigsäuren, und so ist der β-Phenyläthylalkohol in zahlreichen, die Phenylessigsäure in einigen[2]) ätherischen Ölen und die 4-Oxy-phenylessigsäure in der Wurzel von Taraxacum officinale[3]) aufgefunden worden. Die übrigen oben aufgeführten Aldehyde sind, soweit wir sehen, bisher weder als solche noch in Form der entsprechenden Alkohole oder Säuren in Pflanzen[4]) aufgefunden worden; sie müssen aber trotzdem wegen ihrer Beziehung zu natürlichen Aminosäuren als zellmögliche Verbindungen angesehen werden.

Alle diese Aldehyde kommen demnach auch als Bausteine für die Biogenese von Pflanzenstoffen, insbesondere von Alkaloiden in Frage, und es war notwendig, ihre Kondensation z. B. mit dem β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin unter zellmöglichen („physiologischen") Bedingungen zu untersuchen, da nicht ohne weiteres vorauszusehen war, ob auch diese besonders labilen Aldehyde dazu fähig sind. In der vorstehenden Arbeit ist nun gezeigt worden, daß einer dieser Aldehyde, der 3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd sich so rasch mit dem genannten Amin kondensiert, daß diese

[1]) E. S. Guenther u. R. Garnier, C. **1931**, I, 2129.

[2]) H. Walbaum, J. pr. [2] **96**, 248 (1917); Elze, C. **1926**, II, 660; U. Giuffré, C. **1927**, II, 2722; E. S. Guenther u. E. Garnier, C. **1931**, I, 2129; Y. R. Naves, C. **1934**, II, 526.

[3]) F. B. Power u. H. Browning jun., Soc. **101**, 2411 (1912).

[4]) In Insekten (Käfern) ist dagegen die 3,4-Dioxy-phenylessigsäure mehrfach angetroffen worden; H. Schmalfuß u. Mitarb., Bio. Z. **257**, 188 (1933); **294**, 112 (1937); H. **231**, 161 (1935).

Kondensation in jedem p_H-Bereich vielmals rascher erfolgt als die Selbstkondensation des Aldehyds. Da nun kein Grund vorhanden ist, warum der Phenylacetaldehyd, der 4-Methoxy-phenylacetaldehyd und der 3,4-Dimethoxy-phenylacetaldehyd zersetzlicher sein sollten als der untersuchte 3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd, so darf man auch für diese Aldehyde annehmen, daß sie sich im physiologischen p_H-Bereich glatt mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin kondensieren werden. Nicht ohne weiteres annehmen darf man das aber für die Phenylacetaldehyde, die *freie* phenolische Hydroxylgruppen und damit reaktionsfähige Wasserstoffatome auch im Benzolkern tragen, also für den 4-Oxy-, den 3-Oxy-4-methoxy- (VII), den 3-Methoxy-4-oxy- und den 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (XXI). Von diesen sollten die vom Dioxyphenylalanin abgeleiteten Aldehyde VII und XXI deshalb besonders zu Selbstkondensationen neigen, weil in ihnen im Benzolkern die p-Stellung zu einer Hydroxylgruppe unbesetzt ist, sie demnach Wasserstoffatome enthalten, die durch besondere Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet sind. Es erschien uns daher nötig zu prüfen, ob auch diese Aldehyde sich unter zellmöglichen Bedingungen glatt z. B. mit β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylamin kondensieren.

Beide Aldehyde sind nun noch nicht präparativ dargestellt worden. Der 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VII) ist noch unbekannt; der 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (XXI) ist zwar in neuester Zeit durch enzymatischen Abbau von l-Dioxyphenylalanin (Dopa) mit Hilfe von Nierengewebe und -extrakten erhalten worden[1]), wobei er über die Zwischenstufe des Oxytyramins entsteht. Das aus den erhaltenen Lösungen gefällte 2,4-Dinitrophenylhydrazon konnte aber nicht krystallisiert erhalten werden. Da ferner die von Voswinckel[2]) als 3,4-Diacetoxy-phenylacetaldehyd beschriebene Substanz nach den Ergebnissen von L. S. Birnbaum und G. Powell[3]), die wir bestätigen können, in Wirklich-

[1]) P. Holtz, R. Heise u. K. Lüdtke, A. Pth. **191**, 87 (1938); vgl. ferner P. Holtz, A. Reinhold u. K. Credner, H. **261**, 278 (1939).

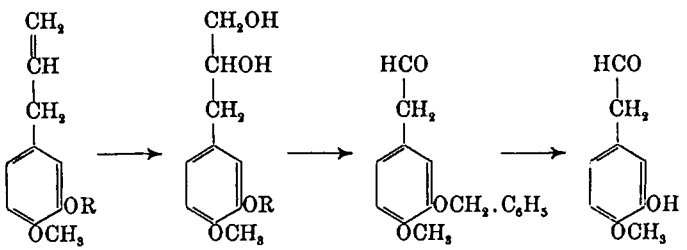
[2]) B. **42**, 4651 (1909).

[3]) J. org. Chemistry **4**, 139 (1939); C. **1939**, II, 3069.

keit das 3,4-Diacetoxy-acetophenon ist, so ist auch der 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd bisher weder in Substanz bekannt, noch durch ein krystallisiertes Derivat charakterisiert.

Von den in der Literatur für die Darstellung von Phenylacetaldehyden beschriebenen Methoden kommen für die Darstellung der Aldehyde VII und XXI nur wenige überhaupt in Frage. Wir verzichten darauf, die Möglichkeiten im einzelnen zu diskutieren, und beschreiben nur den von uns eingeschlagenen Weg, der für beide Aldehyde der gleiche ist. Die Reaktionsfolge ist dabei so gewählt, daß jede Stufe möglichst quantitativ nur in einer Richtung verläuft.

Für die Darstellung des *3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyds* (VII) dient der durch die Formeln I—VII wiedergegebene Weg, der vom *Chavibetol* (II) ausgeht.



I: R = CH_3 IV: R = $CH_2.C_6H_5$ VI VII
II: R = H V: R = H
III: R = $CH_2.C_6H_5$

Chavibetol wird in den Benzyläther (III) und dieser nach der Methode von Prévost[1]) in das Benzyl-chavibetolglycol (IV) übergeführt, das bei der Spaltung mit Blei(IV)-acetat nach Criegee[2]) den 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VI) als ein i. Hochv. unzersetzt destillierbares Öl liefert. Er wurde durch das krystallisierte Semicarbazon und 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert. Schüttelt man diesen Aldehyd in Methanol mit Palladium unter Wasserstoff, so wird die 1 Mol. entsprechende Wasserstoffmenge

[1]) C. r. **196**, 1129; **197**, 1661 (1933). Ein Versuch, die Silberbenzoat–Jod-Komplexverbindung nach den sehr kurzen Angaben von E. B. Hershberg, Helv. **17**, 354 (1934) rein darzustellen, gelang nicht.
[2]) B. **64**, 260 (1931).

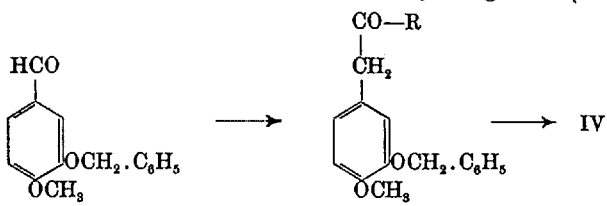
aufgenommen und der Benzylrest als Toluol abgespalten. Durch Zusatz von Wasser und Abdampfen des Methanols und Toluols i. V. bei möglichst niedriger Temperatur wird der entstandene *3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd* (VII) in wäßrige Lösung überführt, in der er in einer Ausbeute von etwa 60—70 Proc. d. Th. vorliegt. Man kann ihn durch Ausäthern und Destillation i. Hochv. rein gewinnen. Der Aldehyd ist ein Öl, das bisher noch nicht krystallisierte. Gut krystallisiert ist dagegen das *Semicarbazon*, das sich zum Nachweis des Aldehyds eignet. Die wäßrige Lösung des Aldehyds VII ist bei p_H 3—4 bei Zimmertemperatur lange Zeit beständig; bei p_H 7—8 verschwindet der Aldehyd jedoch sehr rasch in einer noch nicht aufgeklärten Reaktion. Die Stabilität der wäßrigen Lösung entspricht demnach der einer wäßrigen Lösung von 3,4-Methylendioxy-phenylacetaldehyd. Versuche zur Kondensation des Aldehyds VII mit β-(Oxyphenyl)-äthylaminen sind in Angriff genommen.

Das Ausgangsmaterial dieser Synthese, das *Chavibetol* (II) ist im Handel nicht zu haben. Man stellt es durch Entmethylieren des käuflichen Eugenolmethyläthers (I), der den Hauptbestandteil eines ätherischen Öls bildet, mit der berechneten Menge Methyl-magnesiumjodid her[1]). Dabei entsteht ein Gemisch von etwa gleichen Teilen Eugenol und Chavibetol, das man nach Hirao[1]) über die Benzoylverbindungen trennen kann. Weit einfacher ist es, das Gemisch in alkoholischem Kali zu lösen und zu kühlen, wobei das Kaliumsalz des Eugenols auskrystallisiert. Aus der Mutterlauge wird ein nur mit wenig Eugenol verunreinigtes Chavibetol erhalten, das man zur völligen Reinigung benzoylieren und durch Verseifung der zur Schmelzpunktskonstanz umkrystallisierten Benzoylverbindung rein gewinnen kann. Noch einfacher ist es für den vorliegenden Zweck, das von der Hauptmenge des Eugenols befreite rohe Chavibetol unmittelbar mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat zu benzylieren, und den Chavibetol-benzyläther (III) durch Umkrystallisieren zu reinigen. Die Ausbeute an III ist bei diesem Verfahren wesentlich besser, da man 3 Stufen spart, wenn man die Reindarstellung des Chavibetols und die Darstellung des Benzyläthers in eine Operation zusammenfaßt.

Ein zweiter Weg zum 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VI) und damit zum gesuchten 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VII), der vom käuflichen Isovanillin

[1]) N. Hirao, Bull. chem. Soc. Japan 11, 181 (1936).

ausgeht, wird durch die Formeln VIII—XII wiedergegeben. Isovanillin wird in den Benzyläther (VIII) übergeführt, dieser zum Alkohol reduziert, und daraus über das Chlorid und Cyanid die 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure (IX) ge-



VIII IX: R = OH XI: R = CHN_2
X: R = Cl XII: R = CH_2OCOCH_3

wonnen[1]). Die Überführung dieser Säure in den Aldehyd erfolgt dann durch die von Ch. Grundmann angegebene Reaktionsfolge[2]), nämlich durch Überführung in das Säurechlorid (X), Umsetzung mit Diazomethan nach F. Arndt[3]) zum Diazoketon (XI) und weiter zum Acetoxyketon (XII), durch dessen Reduktion und Verseifung schließlich das gleiche Benzyl-chavibetolglycol (IV) erhalten wird, das auch aus Chavibetol-benzyläther durch Anlagerung zweier Hydroxylgruppen entsteht. Die Reaktionsstufen dieser Synthese sind so zahlreich, daß sie nicht mit der vom Chavibetol bzw. Eugenolmethyläther ausgehenden Synthese konkurrieren kann.

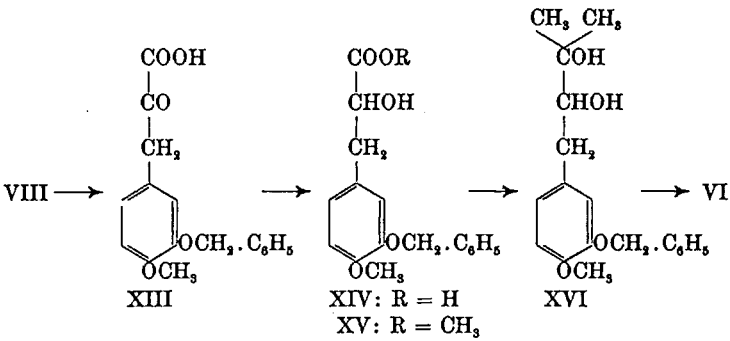
Will man den Aldehyd VII vom Isovanillin aus gewinnen, so ist es viel zweckmäßiger, den Isovanillin-benzyläther (VIII) über das Azlacton[4]) in die 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylbrenztraubensäure (XIII) überzuführen. Diese läßt sich leicht zur entsprechenden Milchsäure (XIV) reduzieren, deren mit Diazomethan in quantitativer Ausbeute entstehender Ester (XV) bei der Umsetzung mit einem Überschuß von Methyl-magnesiumjodid in guter Ausbeute das Glycol XVI liefert. Die Spaltung mit Blei(IV)-acetat ergibt neben Aceton

[1]) Vgl. die folgende Arbeit. [2]) A. **524**, 31 (1936).

[3]) F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale, B. **60**, 1364 (1927); F. Arndt, Z. Arg. **40**, 1101 (1927); F. Arndt u. I. Amende, B. **61**, 1122 (1928); F. Arndt u. H. Scholz, B. **66**, 1012 (1933); F. Arndt u. B. Eistert, B. **68**, 200 (1935).

[4]) R. Robinson u. S. Sugasawa, Soc. **1931**, 3167.

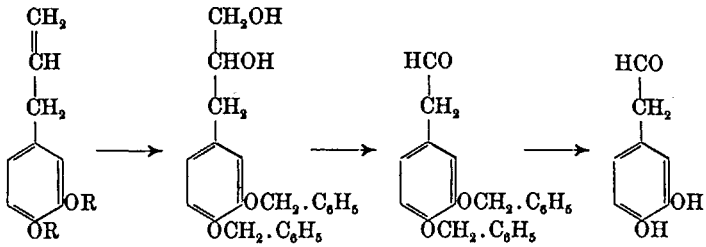
in quantitativer Ausbeute den 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VI), der wie oben beschrieben in den gesuchten 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VII) übergeführt wird.



Die Synthese des *3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds* (XXI) geht vom 3,4-Dioxy-allylbenzol (XVII) aus, das man aus Brenzcatechin-monoallyläther durch Claisen-Umlagerung neben der entsprechenden o-Verbindung erhalten kann[1]). Viel zweckmäßiger ist es aber, auch hier vom käuflichen Eugenolmethyläther (I) auszugehen, der sich mit Methylmagnesiumjodid bei Beobachtung der im Versuchsteil geschilderten Vorsichtsmaßregeln bequem in Ansätzen von 100 g mit einer Ausbeute von 33 Proc. d. Th. an Reinprodukt zum 3,4-Dioxy-allylbenzol (XVII) entmethylieren läßt. Dieses wird mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in den Dibenzyläther (XVIII) übergeführt, der nach entsprechender Reinigung nach dem Verfahren von Prévost in das Glycol XIX verwandelt wird. Dessen Spaltung mit Blei(IV)-acetat nach Criegee liefert den 3,4-Dibenzyloxy-phenylacetaldehyd (XX), der durch ein krystallisiertes Semicarbazon vom Schmelzpunkt 158° charakterisiert ist. Wir haben ihn anschließend sofort durch Schütteln mit Palladium unter Wasserstoff in Methanol zum gesuchten 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (XXI) entbenzyliert, der wie oben beschrieben in wäßrige Lösung übergeführt wird, in der er nach der Ausbeute an Semicarbazon zu mindestens 70 Proc. d. Th. vorliegt. Durch

[1]) Sin-i ti Kawai, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. 3, 263 (1925); C. 1926, I, 3144; W. H. Perkin jun. u. V. M. Trikojus, Soc. 1927, 1663.

Ausschütteln mit peroxydfreiem Äther und Abdampfen des Äthers ließ sich der Aldehyd XXI als Öl gewinnen. Er zeigte keine Neigung zur Krystallisation und war auch i. Hochv. von 0,01 mm nicht unzersetzt destillierbar.



I: R = CH_3 XIX XX XXI
XVII: R = H
XVIII: R = $CH_2.C_6H_5$

Die Darstellung des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds (XXI) ist erheblich schwieriger als die des 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyds (VII) und hängt wesentlich von der Güte des verwandten Palladiumkatalysators ab. Wir haben bei der Verwendung von unzweckmäßig hergestellten Palladiumkatalysatoren Lösungen erhalten, aus denen das Semicarbazon auch auf Animpfen und Kratzen nicht auskrystallisierte. Da es aber beim Einkochen auf freier Flamme schließlich in einer Ausbeute von bis zu 80 Proc. erhalten wurde, müssen wir annehmen, daß solche Lösungen den Aldehyd XXI in einer Form enthalten, in der die Aldehydgruppe durch Acetalbildung oder durch paraldehydartige Polymerisation maskiert vorliegt, so daß erst durch das Erhitzen in der schwach sauren Lösung die Aldehydgruppe freigelegt wird und mit dem Semicarbazid reagieren kann. Diese Veränderung des Aldehyds scheint schon am Katalysator gekoppelt mit der hydrierenden Freilegung der Oxygruppe in 4-Stellung vor sich zu gehen, denn wir sind bei der Darstellung des 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyds niemals auf analoge Schwierigkeiten gestoßen. Die genaue Vorschrift für die Darstellung einer schon in der Kälte sofort mit Semicarbazid reagierenden Lösung des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds ist im Versuchsteil gegeben.

Die wäßrige Lösung des in Wasser leicht löslichen 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds (XXI) zeigt die zu erwartenden Reaktionen. Mit fuchsinschwefliger Säure tritt Violettfärbung ein; Eisenchlorid gibt eine tiefgrüne, Überjodsäure eine orangerote Färbung, die von der Bildung des in wäßriger Lösung anscheinend recht beständigen o-Chinons herrührt. Goldchlorid und ammoniakalische Silbernitratlösung werden

schon in der Kälte, neutrale Silbernitratlösung wird erst beim Kochen reduziert. Zur Charakterisierung des Aldehyds ist das schön krystallisierte *Semicarbazon* geeignet. Die von P. Holtz, R. Heise und K. Lüdtke[1]) beschriebenen Erscheinungen beim Versetzen wäßriger Aldehydlösungen mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, insbesondere der Übergang des Dinitro-phenylhydrazons in eine amorphe, siegellackartige Masse, haben wir auch an den Lösungen des synthetischen Aldehyds beobachtet. Das p-Nitro-phenylhydrazon zersetzt sich noch leichter, und wir konnten dessen Zersetzung beim Absaugen oder Stehen unter der Mutterlauge auf keine Weise verhindern. Dagegen gelang es schließlich das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* durch Aufnehmen in Äther, vorsichtiges Abdampfen und Umkrystallisieren aus Alkohol krystallisiert zu erhalten. Zum Nachweis des Aldehyds XXI ist aber das beständige Semicarbazon weit geeigneter.

In wäßriger Lösung ist der 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd bei p_H 3—4 recht beständig. Bei p_H 5—6 ist die Beständigkeit schon merklich geringer und nach 12-stündigem Stehen bei p_H 7—8 bei 25° ist kein Aldehyd mehr als Semicarbazon nachweisbar. Versuche zur Kondensation der neu dargestellten Aldehyde und des Chinons des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds mit verschiedenen zellmöglichen Aminen, Aminoaldehyden usw. sind in Angriff genommen; wir möchten uns derartige Versuche ausdrücklich vorbehalten.

Im Versuchsteil sind schließlich noch eine Reihe von Verbindungen beschrieben, die dargestellt wurden, um einige weitere Wege zur Darstellung der gesuchten Aldehyde auszuprobieren oder vorzubereiten. Sie wurden verlassen, als sich in den oben geschilderten Umsetzungen einfache Darstellungsverfahren für die gesuchten Aldehyde ergeben hatten. Im übrigen ist der Anteil der einzelnen Mitarbeiter an den Versuchen im Versuchsteil jeweils durch den Zusatz des Anfangsbuchstabens des Mitarbeiters gekennzeichnet.

Frl. Dr. Brass sowie den Herren Dr. Jorde, Dr. Mocnik und Dr. Salzer ist die Teilnahme an der Arbeit durch Liebig- bzw. I. G.-Not-stipendien ermöglicht worden, für die wir der *Justus Liebig-Gesellschaft* auch an dieser Stelle ergebenst danken. Wir danken

[1]) a. a. O.

ferner der Firma *C. H. Boehringer-Sohn* in Ingelheim und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung auch der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche.

Chavibetol (II) aus Eugenolmethyläther (I; N.).

Die Entmethylierung des käuflichen Eugenolmethyläthers erfolgte nach der von N. Hirao[1]) gegebenen Vorschrift mit Hilfe von Methylmagnesiumjodid. Der Ansatz kann ohne Beeinträchtigung der Ausbeute 10-mal so groß gewählt werden, wie Hirao angibt. Nach dem Zugeben der Xylollösung des Methyleugenols zur Grignardlösung wird zuerst der Äther auf dem lebhaft siedenden Wasserbad so weit als möglich am absteigenden Kühler abdestilliert und dann erst wie angegeben 2 Stunden am Rückfluß auf 160—180° (Ölbadtemperatur) erhitzt. Die Wasserdampfdestillation des mit Eis und verdünnter Essigsäure zersetzten Kolbeninhalts kann unterbleiben; man schüttelt vielmehr den Kolbeninhalt nach der Zersetzung unmittelbar mit Äther aus und behandelt die Ätherlösung wie angegeben weiter; Ausbeute 66 g an Gemisch von Chavibetol und Eugenol, das im Vakuum bei 130—133°/15 mm siedet.

Die *Abtrennung des Eugenols* läßt sich wesentlich vereinfachen, wenn man das Gemisch (42 g) zu einer Lösung von 19 g Ätzkali in 120 ccm absolutem Alkohol gibt und in Eis kühlt. Es entsteht ein dicker Krystallbrei des Kaliumsalzes des Eugenols; er wird nach einigem Stehen in Eis scharf abgesaugt, mit wenig eiskaltem Alkohol nachgewaschen und liefert beim Benzoylieren *Benzoyleugenol*, das nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 67° (Lit.: 69°) schmilzt.

Das alkoholische Filtrat, das im wesentlichen das Kaliumsalz des Chavibetols enthält, wird mit Wasser versetzt, der Alkohol i. V. abdestilliert, die wäßrige Lösung mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Das zurückbleibende *rohe Chavibetol* siedet bei 125°/12 mm (15,5 g). Es wird zur völligen Reinigung in die Benzoylverbindung oder den Benzyläther verwandelt.

Benzoylchavibetol wird erhalten, wenn man 15,5 g des rohen Chavibetols in 5,6 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser löst und unter lebhaftem Turbinieren und unter Eiskühlung 13,5 g frisch destilliertes Benzoylchlorid zutropfen läßt. Man äthert nach dem Verschwinden des Benzoylchloridgeruchs aus, schüttelt den Äther mit verdünntem Alkali aus, dampft nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ab und krystallisiert den allmählich erstarrenden Ätherrückstand 2-mal aus absolutem Alkohol oder 1-mal aus Alkohol und ein zweites Mal aus Petroläther um. Ausbeute 10,4 g an reinem Benzoylchavibetol vom Schmelzpunkt 49,5°.

[1]) Bull. chem. Soc. Japan **11**, 181 (1936).

Chavibetol (II) wird rein erhalten, wenn 5,4 g der reinen Benzoylverbindung mit 2,8 g Ätzkali in 100 ccm Alkohol 3 Stunden zum Sieden erhitzt werden. Man versetzt mit Wasser, destilliert den Alkohol im Vakuum ab, säuert mit Salzsäure an und schüttelt mit viel Äther aus. Man entfernt die Benzoesäure durch Ausschütteln der Ätherlösung mit Bicarbonatlösung, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, verdampft den Äther und destilliert den Rückstand i. V.; Ausbeute 2,7 g vom Siedep. 124°/12 mm.

Chavibetol-benzyläther (III; N.). 2,7 g reines Chavibetol werden in 50 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol mit 1,1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 2,3 g frisch destilliertem Benzylchlorid 20 Stunden am Wasserbad gekocht. Man versetzt mit Wasser, dampft ohne Rücksicht auf das sich abscheidende Öl den Alkohol und das überschüssige Benzylchlorid i. V. ab, schüttelt den Rückstand mit Äther aus, wäscht mit Natronlauge und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft den Äther. Der nach kurzem Stehen krystallisierende Rückstand wird unter Eiskühlung aus Methanol umkrystallisiert. Zum Absaugen muß man eine doppelwandige, mit Eiswasser durchströmte Nutsche benutzen, da sonst die Krystalle beim Absaugen leicht das Filter verstopfen. Man erhält 3,7 g (82 Proc. d. Th.) vom konstanten Schmelzp. 48°.

4,958 mg Subst.: 14,585 mg CO_2, 3,090 mg H_2O.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254,1) Ber. C 80,28 H 7,14 Gef. C 80,23 H 6,97.

Statt von reinem, über das Benzoylchavibetol dargestelltem Chavibetol kann man ebensogut von dem rohen Chavibetol ausgehen, aus dem die Hauptmenge des Eugenols als Kaliumsalz abgetrennt wurde. 30 g dieses Präparates ergaben nach dem Benzylieren und 2-maligem Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Methanol 33 g reinen Chavibetol-benzyläther vom Schmelzp. 48°. Die unmittelbare Benzylierung des rohen Chavibetols liefert demnach eine doppelt so hohe Ausbeute an reinem Benzyläther wie der Umweg über die Benzoylverbindung.

Benzyl-chavibetol-glycol (IV) aus Isovanillin und aus Chavibetol-benzyläther (III).

Die Darstellung der *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure* (IX) aus Isovanillin erfolgte nach dem in der folgenden Arbeit beschriebenen Verfahren.

3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetylchlorid (X; S.) läßt sich aus der Säure IX sowohl mit Thionylchlorid als auch mit Phosphorpentachlorid darstellen. Im ersteren Falle ist völlig reines Thionylchlorid erforderlich. 5,0 g der Säure IX werden in 50 ccm Benzol mit 3 g Thionylchlorid 8 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wird i. V. abgedampft und der krystallin erstarrende Rückstand des Säurechlorids X sofort weiterverarbeitet. Da wir bei Verwendung eines nur einmal über Bienenwachs destillierten Präparats von Thionylchlorid in einigen Versuchen ein offenbar unreines, nur schwer krystallisierendes Säurechlorid erhielten, ist die Darstellung mit Hilfe von Phosphorpentachlorid vorzuziehen. Hierzu werden 2,7 g der Säure IX in 20 ccm Benzol[1]) gelöst, letzte Spuren von Wasser durch Abdestillieren von etwas Benzol entfernt, und zu der in Eis gekühlten Lösung 2,2 g Phosphorpentachlorid (5 Proc. Überschuß) in Anteilen hinzugefügt. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen bei 0° wird i. V. abgedampft und der Rückstand noch 3-mal zur Entfernung des Phosphoroxychlorids mit Benzol versetzt und jedesmal i. V. zur Trockne verdampft. Der Rückstand erstarrt dann beim Erkalten krystallin und wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet zum

Diazoketon (XI; S.). Man läßt die Lösung des aus 2,7 g Säure dargestellten Chlorids X in trocknem Äther in eine auf 0° gekühlte turbinierte Ätherlösung, die $^1/_{30}$ Mol. Diazomethan enthält, eintropfen, wobei sich das Diazoketon sofort krystallin ausscheidet. Nach 7-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das auskrystallisierte Diazoketon abgesaugt und durch Einengen der Mutterlauge i. V. auf 20 ccm noch ein weiterer Anteil gewonnen. Die Gesamtausbeute beträgt 2,4 g (81 Proc. d. Th.) vom Schmelzp. 84—86°. Aus Methanol umkrystallisiert, bildet das Diazoketon gelbe Nädelchen vom konstanten Schmelzp. 86°.

4,988 mg Subst.: 12,500 mg CO_2, 2,460 mg H_2O.
$C_{17}H_{16}O_3N_2$ (296,1) Ber. C 68,65 H 5,77 Gef. C 68,35 H 5,52.

[1]) R. Robinson u. S. Sugasawa verwenden bei dieser Umsetzung Chloroform als Lösungsmittel; Soc. 1931, 3170.

Acetoxyketon (XII; S.). In 20 ccm auf 60—70° erwärmten Eisessig werden allmählich 10 g Diazoketon so eingetragen, daß die Stickstoffentwicklung nicht zu heftig wird und die Temperatur bei 60° bleibt. Man erhitzt schließlich noch kurz auf 100° und kühlt dann ab, wobei 8,5 g (77 Proc. d. Th.) Acetoxyketon vom Schmelzp. 101° (Sintern ab 96°) auskrystallisieren. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmilzt es konstant bei 106°.

5,040 mg Subst.: 12,830 mg CO_2, 2,790 mg H_2O.

$C_{19}H_{20}O_5$ (328,2) Ber. C 69,48 H 6,14 Gef. C 69,43 H 6,19.

Benzylchavibetol-glycol (IV). 1. *Aus XII* (S.): 4,5 g Acetoxyketon XII werden mit 9 g Aluminium-isopropylat in 100 ccm absolutem Isopropylalkohol in einem Destillierkolben mit Widmerspirale so im Sieden erhalten, daß im Laufe von $4^1/_2$ Stunden 70 ccm überdestillieren, die nicht ersetzt werden. Das Destillat ist nach dieser Zeit frei von Aceton. Der Rückstand im Kolben wird mit 2 n-Salzsäure versetzt, wobei sich 4,0 g Rohprodukt abscheiden, die durch Absaugen gewonnen werden. Sie werden nach dem Trocknen im Exsiccator zur Entfernung anorganischer Verunreinigungen in absolutem Äther aufgenommen; aus der filtrierten Ätherlösung werden beim Eindampfen 3,7 g (94 Proc. d. Th.) Benzylchavibetol-glycol vom Schmelzp. 110° erhalten. Die Verbindung läßt sich im Hochvakuum von 0,04 mm bei einer Luftbad-Temperatur von 215—220° unzersetzt übertreiben; das Destillat erstarrt sofort zu Krystallen vom Schmelzp. 110°.

5,002 mg Subst. (bei 50° i. Hochv. Abnahme 0,2 Proc.): 13,010 mg CO_2, 3,150 mg H_2O.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288,2) Ber. C 70,80 H 7,00 Gef. C 70,94 H 7,05.

Beim Abweichen von der vorstehenden Vorschrift bilden sich leicht schwer lösliche Aluminiumverbindungen des Glycols, die durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure und Äther zerlegt werden müssen. Das so gewonnene Glycol krystallisiert aber schwer und ist auch durch Destillieren nur unter ziemlich großen Verlusten rein zu erhalten.

2. *Aus III* (N.): 10,1 g trocknes Silberbenzoat werden mit 5,7 g fein gepulvertem, über Phosphorpentoxyd getrocknetem Jod versetzt, unter 35 ccm trocknem Benzol 15 Minuten lang geschüttelt und anschließend 5 Minuten

am siedenden Wasserbad erwärmt. Man gibt dann eine Lösung von 5,1 g Chavibetol-benzyläther (III) in 60 ccm Benzol zu, kocht das Ganze 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad, saugt vom Silberjodid ab, wäscht nach, dampft das Benzol ab, löst den Rückstand in 100 ccm Methanol, versetzt mit 3,2 g Natriumhydroxyd in 32 ccm Methanol und kocht zur Verseifung des Dibenzoats 5 Stunden am siedenden Wasserbad. Man verdünnt dann mit Wasser, dampft das Methanol i. V. ab, schüttelt das ausfallende Glycol mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und krystallisiert den Chloroformrückstand aus Essigester um. Man erhält 4,2 g Benzylchavibetol-glycol (IV) vom Schmelzp. 109°, das mit dem nach 1. dargestellten Präparat keine Schmelzpunktsdepression gibt.

Chavibetolglycol (V; S.). 0,9 g des Glycols IV werden in 50 ccm Methanol mit 1 g Bariumsulfat und 1 ccm einer 3-proc. Palladiumchlorürlösung unter Wasserstoff geschüttelt. In 10 Minuten wird 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen; die Hydrierung kommt zum Stillstand. Man dampft i. V. ab; das zurückbleibende Öl wird durch Anreiben mit Chloroform krystallin erhalten und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther bei 88°.

4,856 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. Abnahme 1,1 Proc.): 10,735 mg CO_2, 3,030 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,1) Ber. C 60,57 H 7,12 Gef. C 60,29 H 6,98.

Versuche aus diesem Glycol durch Spaltung mit Blei (IV) -azetat den Aldehyd VII darzustellen- (N.), haben nicht zum Ziel geführt.

Glycol XVI aus Isovanillin.

3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylbrenztraubensäure (XIII; N.) wurde aus Benzylisovanillin (VIII) über des Azlacton dargestellt. Da wir es zweckmäßig fanden bei der Aufarbeitung von der von R. Robinson und S. Sugasawa[1]) gegebenen Vorschrift abzuweichen, geben wir hier kurz die Vorschrift für die Isolierung der Säure XIII.

Das Azlacton wird in Anteilen von je 10 g unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms, der das Stoßen mildert und eine stärkere Verharzung des Kolbeninhalts verhindert, so lange mit je 100 ccm 10-proc. Natronlauge gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht, wozu 4 bis 5 Stunden erforderlich sind. Die Lösungen aus mehreren Ansätzen werden vereinigt, mit Wasser auf das 2—3-fache verdünnt und

[1]) Soc. 1931, 3167.

bei Zimmertemperatur mit Schwefeldioxyd gesättigt. Es krystallisiert Benzoesäure aus; daneben scheidet sich eine teigige Masse ab, von der dekantiert wird. Die abdekantierte Flüssigkeit wird durch Absaugen und anschließendes zweimaliges Ausschütteln mit Äther von der Benzoesäure befreit. Dann verjagt man aus der wäßrigen Schicht den Äther durch Erhitzen, wobei man die Ätherdämpfe mit der Wasserstrahlpumpe absaugt, und kocht schließlich über freier Flamme unter Zutropfen von 20-proc. Salzsäure bis zur stark kongosauren Reaktion so lange, bis keine schweflige Säure mehr entweicht. Die Abscheidung der Brenztraubensäure, die schon in der Hitze beginnt, wird durch Abkühlen vervollständigt. Man erhält nach einmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig aus 10 g Azlacton 4,8 g Säure XIII vom Schmelzp. 159°.

Aus der beim Einleiten von Schwefeldioxyd ausgeschiedenen teigigen Masse kann man einen weiteren Anteil an Brenztraubensäure gewinnen, wenn man sie nochmals $^1/_2$ Stunde mit 10 proc. Natronlauge kocht und dann die Lösung wie oben weiter behandelt. Gegebenenfalls muß das Verfahren noch einmal wiederholt werden.

Bei der Hydrierung der Brenztraubensäure XIII wurde die *α-Oxy-β-(3-oxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure* erhalten (N.). 1,5 g Brenztraubensäure werden in 40 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol unter Zusatz von 0,1 g Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt, wobei nach Aufnahme von 1,1 Mol. Wasserstoff die Hydrierung nach 30 Min. fast völlig zum Stillstand kommt. Man filtriert und schüttelt unter Zugabe von 1 g eines 3-proc. Palladium-bariumsulfat-katalysators erneut unter Wasserstoff, wobei noch 0,9 Mol. Wasserstoff aufgenommen werden. Die beim Eindampfen des Methanols zurückbleibende α-Oxy-β-(3-oxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure schmilzt nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester konstant bei 170° (Sintern ab 167°). Versuche, daraus mit Blei (IV)-azetat unmittelbar den Aldehyd VII darzustellen (S.), führten zwar zur Abspaltung von 55 Proc. der berechneten Menge Kohlendioxyd. Der gesuchte Aldehyd konnte aber auch nicht in Form des p-Nitrophenylhydrazons krystallisiert erhalten werden[1]).

Der durch Methylierung der Brenztraubensäure XIII mit 1 Mol. Diazomethan in Äther dargestellte *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylbrenztraubensäure-methylester* (S.) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester konstant bei 148—150°.

4,966 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. Abnahme 0,8 Proc.): 12,515 mg CO_2, 2,560 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_5$ (314,1) Ber. C 68,77 H 5,78 Gef. C 68,73 H 5,77.

[1]) Vgl. R. Criegee, L. Kraft u. B. Rank, A. 507, 160 (1933); H. Oeda, Bull. chem. Soc. Japan 9, 8 (1934). — Steht die freie Hydroxylgruppe in 4-Stellung am Benzolkern, so läßt sich die Spaltung durchführen; Oeda hat so den p-Oxy-phenylacetaldehyd aus der entsprechenden Milchsäure erhalten.

Die katalytische Hydrierung des Esters verläuft genau wie die vorstehend beschriebene der Brenztraubensäure XIII. Der Alkoholrückstand krystallisiert nach längerem Stehen. Der entstandene *α-Oxy-β-(3-oxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäuremethylester* schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Äther bei 62°.

5,091 mg Subst.: 10,930 mg CO_2, 2,900 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_5$ (226,1) Ber. C 58,60 H 6,20 Gef. C 58,55 H 6,37.

α-Oxy-β-(3-benzyloxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure (XIV; N.) wird erhalten, wenn man 8 g Brenztraubensäure XIII in der gerade ausreichenden Menge 50-proc. Essigsäure heiß löst, 8 g Zinkstaub zusetzt und eine Stunde am Rückflußkühler kocht. Man filtriert heiß, kocht den Zinkstaub noch zweimal mit etwas Methanol aus und tropft die vereinigten noch warmen Filtrate in kalte 2 n-Salzsäure. Der ausfallende Niederschlag wird mit Äther ausgeschüttelt, der Äther abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des Eisessigs mit Wasser angerieben. Man saugt ab und krystallisiert aus Essigester um. Ausbeute 5,2 g vom Schmelzp. 129—130°.

5,358 mg Subst.: 13,220 mg CO_2, 2,880 mg H_2O.

$C_{17}H_{18}O_5$ (302,1) Ber. C 67,53 H 5,96 Gef. C 67,29 H 6,01.

Der *Methylester* (XV; N.) wird erhalten, wenn man zu der in absolutem Äther suspendierten, fein gepulverten Säure bei 0° unter Rühren die Ätherlösung von 1,1 Mol. Diazomethan zutropfen läßt. Die Säure geht unter Stickstoffentwicklung in Lösung. Man schüttelt den Äther mit Sodalösung durch, wäscht mit Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand krystallisiert nach kurzem Stehen. Aus Essigester umkrystallisiert, schmilzt der Methylester XV bei 87°.

Zur Darstellung des *Dimethylglycols* XVI (N.) werden 6,3 g fein gepulverter Ester (XV) in eine aus 24 g Methyljodid, 3,9 g Magnesium und 85 ccm absolutem Äther hergestellte Grignard-Lösung in Anteilen eingetragen. Man erhitzt anschließend noch 1 Stunde am Rückflußkühler, gießt auf Eis, setzt konz. Ammonchloridlösung zu, schüttelt viermal mit viel Äther aus, wäscht ihn mit wenig Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft. Der Ätherrückstand krystallisiert nach einigem Stehen. Nach dem Umkrystallisieren

aus Essigester werden 5,9 g Glycol XVI vom Schmelzp. 86° erhalten.

4,649 mg Subst.: 12,250 mg CO_2, 3,250 mg H_2O.

$C_{19}H_{24}O_4$ (316,2) Ber. C 72,10 H 7,65 Gef. C 71,86 H 7,82.

3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VII) aus XVI und aus Benzyl-chavibetol-glycol (IV).

3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VI; N.).

1. *Aus dem Glycol XVI.* 1,6 g Glycol werden in 75 ccm trocknem, thiophenfreiem Benzol heiß gelöst und in die heiße Lösung 2,2 g reines Blei (IV)-acetat in kleinen Anteilen eingetragen. Das Blei (IV)-acetat wird sofort verbraucht. Nach dem Erkalten setzt man 75 ccm absoluten Äther zu, saugt vom gebildeten Blei (II)-acetat ab, schüttelt das Filtrat zweimal mit Natriumbicarbonatlösung zur Entfernung der Essigsäure, wäscht einmal mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft i. V. unter Stickstoff. Der in fast quantitativer Ausbeute zurückbleibende 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VI) ist ein dickflüssiges Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte; er läßt sich i. Hochv. bei 155°/0,01 mm (Badtemperatur) überdestillieren und bleibt auch dann ein dickflüssiges, farbloses Öl, das nicht krystallisiert und nach einigen Tagen verharzt. Zur Charakterisierung des Aldehyds wurde das krystallisierte *Semicarbazon* und das gleichfalls krystallisierte *2,4-Dinitrophenylhydrazon* dargestellt.

Eine Lösung von 0,2 g Aldehyd in 3 ccm Alkohol wird mit einer Lösung von 0,9 g Semicarbazid-chlorhydrat und 1,1 g Natriumacetat in 4 ccm Wasser über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die abgeschiedenen Krystalle des *Semicarbazons* von VI werden abgesaugt und schmelzen nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 143—144°.

5,042 mg Subst.: 12,035 mg CO_2, 2,820 mg H_2O.

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ (313,2) Ber. C 65,16 H 6,12 Gef. C 65,12 H 6,26.

Vermischt man eine Lösung von 0,1 g Aldehyd in 2 ccm Alkohol mit der Lösung von 0,08 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 8 ccm Methanol, so scheiden sich nach einigem Stehen Krystalle des *2,4-Dinitrophenylhydrazons* von VI aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 151—152° schmelzen.

4,583 mg Subst.: 10,005 mg CO_2, 1,910 mg H_2O. — 3,154 mg Subst.: 0,364 ccm N_2 (20°, 759 mm).

$C_{22}H_{20}O_6N_4$ (436,2)	Ber.	C 60,52	H 4,62	N 12,85
	Gef.	„ 59,54	„ 4,60	„ 13,43.

2. *Aus Benzylchavibetol-glycol* (IV; N.). Die Darstellung des Aldehyds erfolgt ganz entsprechend der vorstehenden Vorschrift. Beim Zugeben des Blei(IV)-acetats zur heißen Benzollösung des Glycols entweicht Formaldehyd. Die Ausbeute an dem Aldehyd VI beträgt mindestens 90 Proc. d. Th., wie durch die quantitative Darstellung des Semicarbazons festgestellt wurde.

3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VII; N.).

Man löst den aus 4,8 g Glycol XVI gewonnenen, nach dem Abdestillieren des Benzol–Äthergemisches i. V. zurückbleibenden rohen 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd (VI) in 150 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol, versetzt mit 0,6 g Palladiumoxydul[1]) oder mit zu Palladium vorreduziertem Palladiumoxydul und schüttelt unter Wasserstoff. In ganz kurzer Zeit, im allgemeinen in 1—2 Minuten, wird die 1 Mol. entsprechende Menge Wasserstoff zuzüglich der zur Reduktion des Palladiumoxyduls nötigen Wasserstoffmenge aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator, versetzt mit 400 ccm Wasser und destilliert das Methanol zusammen mit Wasser i. V. bei möglichst niedriger Temperatur (25°) im Wasserbad unter Durchleiten von Stickstoff ab. Man erhält 300 ccm einer wäßrigen Lösung des Aldehyds VII, aus der er durch Ausschütteln mit reinem Äther, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers i. V. unter Stickstoff als im Hochvakuum bei 110—115°/0,05 mm (Badtemperatur) destillierendes Öl gewonnen werden kann. Der Aldehyd, der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, ist in Wasser leicht löslich; 0,53 g lösen sich beim Schütteln glatt in 50 ccm Wasser.

Zur Charakterisierung des Aldehyds VII ist das *Semicarbazon* geeignet, das beim Versetzen der wäßrigen Aldehyd-

[1]) Vgl. C. Weygand, Organisch-chemische Experimentierkunst S. 153 (1938).

lösung mit einem Überschuß einer Lösung von 11,2 g Semicarbazid-chlorhydrat und 15 g Natriumacetat in 100 ccm Wasser nach kurzer Zeit auskrystallisiert. Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 182—183°.

4,703 mg Subst.: 9,285 mg CO_2, 2,540 mg H_2O. — 2,784 mg Subst: 0,453 ccm N_2 (19,5°, 757 mm).

$C_{10}H_{13}O_3N_3$ (223,1)	Ber.	C 53,79	H 5,87	N 18,84
	Gef.	„ 53,84	„ 6,04	„ 18,92.

Das Semicarbazon ist auch einigermaßen zur annähernd *quantitativen Bestimmung* des Aldehyds in wäßriger Lösung geeignet. Die Lösung von 0,11 g Aldehyd in 10 ccm Wasser liefert nach 24-stündigem Stehen mit 2 ccm der obigen Semicarbazidlösung 80 Proc. d. Th. Semicarbazon.

Zur Prüfung der *Beständigkeit* der wäßrigen Aldehydlösung bei verschiedenem p_H wurden 10 ccm einer nach obenstehender Vorschrift dargestellten Aldehydlösung mit Acetatpuffer vom p_H 3, 4 und 5 und Phosphatpuffer vom p_H 6, 7 und 8 versetzt, 16 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann mit 2 ccm einer Lösung von 11,2 g Semicarbazid-chlorhydrat und 15 g Natriumacetat in 100 ccm Wasser versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das ausgeschiedene Semicarbazon abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen. Der Schmelzpunkt lag in allen Fällen bei 181—182°. Vergleicht man die erhaltenen Zahlen, die in der Tab. 1 zusammengestellt sind, mit den bei sofortiger Semicarbazidfällung erhaltenen Ausbeuten, so erkennt man, daß im Laufe von 16 Stunden bei p_H 3 und 4 noch keine, bei p_H 5 und 6 eine geringe, bei p_H 7 aber eine beträchtliche Abnahme der Aldehydmenge festzustellen ist. Bei p_H 8 ist nach dieser Zeit überhaupt kein Aldehyd mehr nachweisbar. In der Tabelle ist von zwei praktisch übereinstimmenden Versuchsreihen nur eine wiedergegeben.

Tabelle 1.

Ausbeute an Semicarbazon aus 10 ccm einer wäßrigen Lösung des Aldehyds VII, die bei sofortiger Fällung 75—76 mg Semicarbazon gab, nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur.

p_H	3	4	5	6	7	8
Ausbeute (mg)	75	72	62	64	41	—

3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (XXI).

3,4-Dioxy-allylbenzol (XVII; M.).

1. *Aus Brenzkatechin.* Nach den Angaben der Literatur[1]) wurde aus Brenzkatechin über den Monoallyläther durch Claisensche Umlagerung ein Gemisch von 2,3-Dioxy- und 3,4-Dioxy-allylbenzol dargestellt, aus dem die gesuchte 3,4-Dioxy-verbindung durch sorgfältige fraktionierte Destillation i. V. mit Widmerspirale rein mit dem Schmelzpunkt 46—48° erhalten werden kann. Die Gesamtausbeute ist jedoch schlecht.

2. *Aus Eugenolmethyläther.* In einfacher und rascher Weise gelingt die Darstellung des 3,4-Dioxyallylbenzols durch Entmethylierung des käuflichen Eugenolmethyläthers (I) mit Hilfe von Methyl-magnesiumjodid, die in Ansätzen von je 100 g durchgeführt wurde.

Zu einer aus 30 g Magnesium und 78 ccm Methyljodid in 300 ccm Äther bereiteten Grignardlösung[2]) aus der im Wasserbad 100 ccm Äther wieder abdestilliert worden sind, läßt man bei Zimmertemperatur unter Schütteln eine Lösung von 100 g Eugenolmethyläther in 400 ccm trocknem Xylol zutropfen, wobei sich die Masse erwärmt. Man dampft dann unter Stickstoff aus einem Ölbad von 160—180° im Laufe von 45 Minuten den restlichen Äther zusammen mit etwas Xylol am absteigenden Kühler ab (300 ccm Destillat), wobei die Temperatur des übergehenden Destillats von 90° auf 115° steigt, und erhitzt anschließend, immer unter Stickstoff, 6—8 Stunden in einem Ölbad von 175—180° am Rückflußkühler. Man destilliert dann das Xylol i. V. unter Stickstoff ab und hebt das Vakuum durch Einströmenlassen von Stickstoff auf. Es ist sorgfältig darauf zu achten, daß die Reaktionsmasse nicht mit der Luft in Berührung kommt,

---

[1]) Sin-iti Kawai, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. 3, 263 (1925); C. 1926, I, 3144; W. H. Perkin jun. u. V. M. Trikojus, Soc. 1927, 1663.

[2]) Es ist möglich, daß durch Anwendung eines größeren Überschusses an Grignardverbindung die Ausbeute an dem 3,4-Dioxyallylbenzol sich noch erhöhen läßt. Wir haben diese Möglichkeit noch nicht näher untersucht.

da sonst sofort Verpuffung des Kolbeninhalts eintritt. Man läßt nun zur glasigen Reaktionsmasse 350 ccm absoluten Äther aus einem Tropftrichter zutropfen, wobei der Kolbeninhalt unter Wärmeentwicklung krümelig wird, tropft anschließend unter guter Kühlung und unter Schütteln 150 ccm Wasser und dann noch 250 ccm 24-proc. Salzsäure zu, öffnet den Kolben und schüttelt die klare Lösung mit insgesamt etwa 2 Litern Äther, der peroxydfrei sein muß, aus. Der Ätherrückstand wird mit Wasserdampf destilliert, wobei mit den ersten 6,5 Litern Destillat im wesentlichen ein Gemisch von Eugenol und Chavibetol übergeht, das nach der oben angegebenen Vorschrift auf reines Chavibetol oder Chavibetolbenzyläther verarbeitet werden kann. Von da an geht, erkennbar an der rein smaragdgrünen Eisenchloridreaktion des Destillats, langsam nur noch 3,4-Dioxy-allylbenzol über. Man bricht die Wasserdampfdestillation ab, äthert den Kolbeninhalt mit insgesamt mindestens 2 Litern peroxydfreiem Äther aus, trocknet mit Natriumsulfat, verdampft und destilliert den Ätherrückstand i. V. unter Kohlendioxyd. Das 3,4-Dioxy-allylbenzol geht bei 155—157°/13 mm über (31,2 g = 35 Proc. d. Th.) und erstarrt in der Vorlage; im Kolben bleiben 9 g eines dunklen Harzes zurück. Zur völligen Reinigung wird das Rohprodukt in 52 ccm Benzol gelöst und bei Zimmertemperatur bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther vom Siedep. 68° versetzt. Nach einigem Stehen krystallisieren 29,2 g mit dem Schmelzp. 43—44,5° aus, der nach nochmaligem Umkrystallisieren aus 49 ccm Benzol und 70 ccm Petroläther auf 47—48° steigt. Die Ausbeute an Reinprodukt beträgt 27,4 g = 33 Proc. d. Th. bezogen auf den angewandten Eugenolmethyläther.

Die *Acetylverbindung*, dargestellt durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, ist ein Öl, das bei einer Luftbadtemperatur von 150—160° bei 12 mm unzersetzt destilliert. Versuche, daraus die Diacetylverbindung des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds durch Ozonisieren in Essigester und hydrierende Spaltung des Ozonids darzustellen, haben zu keinem Erfolg geführt.

Aus *Eugenol* und *Safrol* läßt sich ebenfalls das 3,4-Dioxy-allylbenzol in analoger Weise darstellen. Die erhaltenen Produkte waren aber weniger rein als das aus Eugenolmethyläther dargestellte.

3,4-Dibenzyloxy-allylbenzol (XVIII; M.).

28 g reines 3,4-Dioxy-allylbenzol werden in einem Dreihalskolben, der mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler versehen ist, in 140 ccm trocknem Aceton mit 130 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt. Im Laufe von einigen Stunden läßt man 87 ccm Benzylchlorid zutropfen und kocht insgesamt 20—22 Stunden auf dem Wasserbad. Dann destilliert man aus dem Reaktionskolben unverbrauchtes Benzylchlorid und das Aceton mit Wasserdampf ab, äthert den Kolbeninhalt aus, wäscht den Äther mehrmals mit 2n-Natronlauge und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und erhält durch Abdampfen des Äthers 98 Proc. d. Th. rohen Dibenzyläther als rötliches Öl, das zur weiteren Reinigung chromatographiert wird. Es wird in 275 ccm Benzol gelöst durch eine Säule von käuflichem Aluminiumoxyd (Merck) von 20 cm Höhe und 4 cm Durchmesser durchtropfen lassen und die Säule mit der 5- bis 6-fachen Menge Benzol nachgewaschen. In der Säule bleiben dunkle Verunreinigungen hängen; der Durchlauf und das Waschbenzol ergeben nach dem Abdestillieren 58,5 g Benzyläther, der durch Krystallisation aus Methanol weiter gereinigt wird. Zu diesem Zweck wird der Benzolrückstand in 300 ccm Methanol heiß gelöst. Beim Abkühlen auf Zimmertemperatur scheidet sich ein Teil als dunkles Öl aus, von dem abgegossen wird. Beim weiteren Abkühlen auf + 8° scheidet sich nochmals Öl aus, von dem wieder abgegossen wird. Beim weiteren Abkühlen in Kältemischung beginnt bei etwa + 4° die Krystallisation des Dibenzyläthers; nach einstündigem Stehen in Kältemischung ist ein dicker Krystallbrei entstanden, der auf einer gekühlten Nutsche abgesaugt und mit in Kältemischung gekühltem Methanol nachgewaschen wird. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Methanol werden 47 g (75 Proc. d. Th.) 3,4-Dibenzyloxy-allylbenzol vom Schmelzp. 37—38° erhalten. Die Mutterlaugen werden zusammen mit den zuerst ausgefallenen Ölen nochmals mit Methanol behandelt und ergeben eine weitere Krystallisation.

5,157 mg Subst.: 15,780 mg CO_2, 3,020 mg H_2O.

$C_{23}H_{22}O_2$ (330,2) Ber. C 83,59 H 6,72 Gef. C 83,45 H 6,55.

1,2-Dioxy-3-(3',4'-dibenzyloxy-phenyl)-propan (XIX; M.).

10,1 g trocknes Silberbenzoat werden mit 5,7 g fein gepulvertem, über Phosphorpentoxyd getrocknetem Jod versetzt, mit 35 ccm Benzol übergossen und einige Zeit kräftig geschüttelt. Dann erhitzt man 5 Minuten zum Sieden, fügt die Lösung von 6,6 g 3,4-Dibenzyloxy-allylbenzol in 60 ccm Benzol hinzu und erhitzt 16 Stunden unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß im siedenden Wasserbad. Man filtriert, wäscht mit Benzol nach, dampft ein, befreit i. V. von den letzten Resten Benzol und verseift das rohe, harzige Dibenzoat des Glycols XIX (12 g) durch 5-stündiges Kochen mit einer Mischung von 75 ccm Methanol mit 32 ccm 10-proc. Natronlauge. Man filtriert von einer geringen Menge dunkler Flocken, destilliert das Methanol i. V. ab, schüttelt den Rückstand mit viel Äther aus, verdampft nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und reibt das zurückbleibende Glycol (7,0 g) mit 20 ccm abs. Äther an, wobei beim Stehen in Kältemischung Krystallisation eintritt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Äther nach und krystallisiert aus Äther um. Die Ausbeute beträgt 5,5 g (75 Proc. d. Th.) an reinem Glycol XIX vom Schmelzp. 82—83°.

5,078 mg Subst.: 14,080 mg CO_2, 3,080 mg H_2O.

$C_{23}H_{24}O_4$ (364,2) Ber. C 75,78 H 6,64 Gef. C 75,62 H 6,79.

3,4-Dibenzyloxy-phenylacetaldehyd (XX; Ja., M.).

Die Spaltung des Glycols XIX wird in der gleichen Weise durchgeführt, wie es vorstehend für die Glycole IV und XVI beschrieben wurde. Am besten läßt man die Lösung des Glycols XIX in Benzol unter dem Abzug in einem knapp zur Hälfte mit der Lösung gefüllten Erlenmeyer auf der Heizplatte so sieden, daß die Benzoldämpfe die Öffnung des Erlenmeyerkolbens erreichen und der gebildete Formaldehyd sofort entweicht und trägt unter Umschütteln die berechnete Menge Blei(IV)-acetat in kleinen Anteilen so ein, daß die Gesamtdauer der Oxydation bei Anwendung von 1,2 g

Glycol XIX 20 Minuten beträgt. Der nach dem Abdestillieren des Benzol-Äthergemisches i. V. unter Stickstoff bei einer unter 25° liegenden Badtemperatur zurückbleibende rohe 3,4-Dibenzyloxy-phenylacetaldehyd (XX) ist ein Öl, das durch ein gut krystallisiertes *Semicarbazon* charakterisiert ist.

Man löst zu dessen Darstellung den aus 1,2 g Glycol XIX dargestellten rohen 3,4-Dibenzyloxy-phenylacetaldehyd (XX) in 60 ccm Methanol und versetzt mit 25 ccm einer 1-molaren wäßrigen Lösung von Semicarbazidchlorhydrat und Natriumacetat. Nach kurzem Stehen ist in praktisch quantitativer Ausbeute das *Semicarbazon* von XX auskrystallisiert, das als Rohprodukt bei 156—157° (Sintern ab 151°), nach dem Umkrystallisieren aus Methanol konstant bei 158° schmilzt.

5,361 mg Subst.: 13,895 mg CO_2, 2,890 mg H_2O. — 2,886 mg Subst.: 0,264 ccm N_2 (22°, 767 mm).

$C_{23}H_{23}O_3N$ (389,2)	Ber.	C 70,80	H 5,91	N 10,80
	Gef.	„ 70,69	„ 6,03	„ 10,54.

3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (XXI; B., Ja., M.).

Zur Abspaltung der Benzylreste wird der rohe 3,4-Dibenzyloxy-phenylacetaldehyd in der 40-fachen Menge Methanol gelöst, wobei bis auf eine sehr geringe Menge Harz alles in Lösung geht, und zu Palladium gegeben, das folgendermaßen hergestellt wurde.

Um ein möglichst aktives Palladiumoxydul zu erhalten, wurde die Schmelze des Palladiumchlorürs mit Natriumnitrat[1]) bis zum Nachlassen der Gasentwicklung etwa 20 Minuten auf etwa 360° gehalten und dann noch 8 Minuten auf dunkle Rotglut erhitzt, wobei nochmals eine Gasentwicklung eintrat. Dann wurde gekühlt, in Wasser aufgenommen und das hellbraune Produkt abfiltriert. Im Filtrat ist noch Palladiumsalz gelöst. Das Oxydul wird mit warmem Wasser bis zum Verschwinden der Salpetersäure gewaschen, wobei es schließlich anfängt, kolloidal in Lösung zu gehen, und im Exsiccator getrocknet. Das so gewonnene Präparat war von hellbrauner Farbe und enthielt offenbar als Einschluß von Palladiumchlorür noch viel Chlor, das beim Hydrieren in Methanol in einer Menge von 36 mg HCl auf 0,2 g Palladiumoxydul in Freiheit gesetzt wurde. Zur Hydrierung von 1 g des Aldehyds XX wurden 0,1 g dieses Oxyduls in 15 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol unter Wasserstoff geschüttelt, wobei augenblicklich Reduktion eintrat, und das gebildete Palladium durch 6-maliges

[1]) C. Weygand, Organisch-chemische Experimentierkunst S. 153 (1938).

Dekantieren mit Methanol gewaschen, wobei zwischendurch jedesmal wieder kurz unter Wasserstoff geschüttelt wurde, bis mit Silbernitrat keine Chlorionen mehr nachweisbar waren. Dann wurde der Aldehyd in Methanollösung zugegeben.

Beim Schütteln unter Wasserstoff wird im Laufe von $1^1/_4$ Stunde die 2 Mol. entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen; die Hydrierung kommt zum Stillstand. Man filtriert vom Katalysator, versetzt mit dem doppelten Volumen Wasser und dampft das Methanol zusammen mit dem entstandenen Toluol und einem Teil des Wassers i. V. unter Stickstoff bei möglichst niedriger Temperatur so weit ab, daß die im Kolben zurückbleibende Lösung etwa das 55-fache des angewandten Glycols beträgt. Der so erhaltenen wäßrigen Lösung des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds (XXI), die p_H 4 zeigt, läßt sich der Aldehyd durch Ausschütteln mit Äther entziehen. Es gelang aber nicht, den Aldehyd i. Hochv. von 0,01 mm zu destillieren; der größte Teil verharzte, der überdestillierte Anteil gab kein Semicarbazon, war also kein unveränderter Aldehyd mehr. Auch hat sich der Aldehyd XXI bisher nicht krystallisiert erhalten lassen.

Zur Charakterisierung des Aldehyds XXI eignen sich das *Semicarbazon* und das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon*, die beide krystallisiert erhalten wurden.

Die wäßrige Lösung (100 ccm) des aus 1,8 g Glycol XIX dargestellten Aldehyds wird mit 20 ccm einer Lösung, die 1 Mol. Semicarbazid-chlorhydrat und 1 Mol. Natriumacetat im Liter Wasser enthält, versetzt. Nach kurzem Stehen krystallisieren beim Kratzen 0,67 g (68 Proc. d. Th.) *Semicarbazon* des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds, das roh bei 198—200°, nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 200—201° schmilzt.

5,175 mg Subst.: 9,780 mg CO_2, 2,570 mg H_2O. — 2,075 mg Subst.: 0,354 ccm N_2 (23°, 761 mm).

$C_9H_{11}O_3N_3$ (209,1)	Ber.	C 51,67	H 5,27	N 20,09
	Gef.	„ 51,58	„ 5,52	„ 19,70.

Bei Hydrierungsversuchen, die mit dem gleichen Katalysator in der Weise angestellt wurden, daß das Oxydul zu der Aldehydlösung zugegeben und dann unter Wasserstoff geschüttelt wurde, war die Wasserstoffaufnahme (2 Mol.) sehr rasch (5 Minuten). Es wurde schließlich

eine wäßrige Lösung erhalten, die p_H 1,8 zeigte und in gleicher Verdünnung wie oben auch beim Impfen und Reiben kein Semicarbazon gab. Beim Einkochen der wie oben mit Semicarbazid-chlorhydrat und Natriumacetat versetzten Lösung über freier Flamme auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens (10 ccm) krystallisierten beim Erkalten 80 Proc. d. Th. Semicarbazon vom Rohschmelzp. 194° aus. Wurden bei dem gleichen Versuch bei der Hydrierung noch 68 mg festes Natriumacetat (mit 3 H_2O) auf 0,1 g Palladiumoxydul zugesetzt, so war die Wasserstoffaufnahme (2 Mol.) erheblich langsamer und dauerte 15 Minuten. Beim Aufarbeiten wurde eine wäßrige Lösung erhalten, die p_H 3,5 zeigte und mit Semicarbazidlösung wie oben versetzt, keinen Niederschlag gab. Beim Einkochen über freier Flamme wurden auch hier 80 Proc. d. Th. Semicarbazon vom Rohschmelzp. 190° erhalten.

Mit einem Palladiumoxydul-präparat, dessen genaue Herstellung nicht mehr festgestellt werden konnte, gelang es anfangs (Ja.), in reproduzierbarer Weise beim Schütteln der Methanollösung des Dibenzyloxy-aldehyds mit dem Palladiumoxydul, wobei in 2 Minuten schon 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden, schließlich eine wäßrige Lösung des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds zu erhalten, die sofort in guter Ausbeute Semicarbazon gab. Ein gleich wirksames Präparat haben wir bisher noch nicht wieder erhalten können, so daß wir zur Zeit auf die eingangs geschilderte Hydrierung mit vorreduziertem, ausgewaschenem Palladiumoxydul angewiesen sind.

Bei der Darstellung des 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyds sind ähnliche Schwierigkeiten nie aufgetreten.

Beim Zusatz einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2n-Salzsäure zur wäßrigen Aldehydlösung tritt ein orangebrauner Niederschlag des *2,4-Dinitro-phenylhydrazons* auf, der beim Stehen unter der Mutterlauge oder beim Versuch, ihn abzusaugen, zu einer roten, siegellackähnlichen Masse verharzt. Er wird daher ausgeäthert, der Äther 3-mal mit 2n-Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuumexsiccator in einer Krystallisierschale verdampft. Der teilweise feste, teilweise ölige Rückstand wird mit absolutem Äther angerieben, wobei das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds ungelöst bleibt, das nach dem Absaugen, Waschen mit Äther und Umkrystallisieren aus Alkohol bei 169—170° schmilzt.

3,422 mg Subst. (bei 50° i. Hochv. getr.): 6,360 mg CO_2, 1,200 mg H_2O. — 2,116 mg getr. Subst.: 0,295 ccm N_2 (23°, 761 mm).

$C_{14}H_{12}O_6N_4$ (332,1)	Ber.	C 50,60	H 3,62	N 16,87
	Gef.	„ 50,71	„ 3,92	„ 16,08.

Auf Zusatz einer salzsauren Lösung von p-Nitrophenylhydrazin zur wäßrigen Aldehydlösung wurde ein roter Niederschlag erhalten, der beim Absaugen sich zu einer braunschwarzen, teerartigen Masse zersetzte. Mit p-Bromphenylhydrazin entstand sofort eine schwarze Schmiere.

Die wäßrige Lösung des Aldehyds gibt die Reaktion mit fuchsinschwefliger Säure. Beim Zusatz von Überjodsäure entsteht das tief orangerote o-Chinon des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds. Neutrale Silbernitratlösung wird beim Kochen reduziert, wobei ebenfalls die rote Farbe des o-Chinons zu beobachten ist. Goldchlorid und ammoniakalische Silbernitratlösung werden schon in der Kälte augenblicklich reduziert. Eisenchlorid gibt eine tiefgrüne Färbung.

Die Prüfung der *Beständigkeit* der wäßrigen Aldehydlösung bei verschiedenen p_H wurde in analoger Weise wie beim 3-Oxy-4-methoxy-phenylacetaldehyd vorgenommen. Es kamen jeweils 23 ccm einer Aldehydlösung zur Anwendung, die maximal 0,15 g Aldehyd enthalten konnten. Die Ansätze wurden im Thermostaten bei 25° gehalten, nach 12 Stunden mit Essigsäure auf p_H 3—5 gebracht und mit 4 ccm einer 1-molaren Lösung von Semicarbazid-chlorhydrat und Natriumacetat gefällt. Der Schmelzpunkt des erhaltenen rohen Semicarbazons lag in allen Fällen bei 198 bis 200°. Man erkennt aus den in der Tab. 2 wiedergegebenen Zahlen, die nur eine von zwei übereinstimmenden Versuchsreihen wiedergeben, daß auch dieser Aldehyd bei p_H 3—4 recht beständig ist, während er bei p_H 5—6 langsam, bei p_H 7—8 dagegen so rasch verschwindet, daß nach 12-stündigem Stehen bei 25° keine Semicarbazonfällung mehr erhalten wird. Die Ansätze von p_H 7 und 8 waren nach 12 Stunden rot gefärbt; es hatte sich also offenbar o-Chinon gebildet.

Tabelle 2.

Ausbeute an Semicarbazon aus 23 ccm einer wäßrigen Lösung des Aldehyds XXI, die bei sofortiger Fällung 139—140 mg Semicarbazon gab, nach 12-stündigem Stehen bei 25°.

p_H	3	4	5	6	7	8
Ausbeute (mg)	138	132	105	95	—	—

Weitere Versuche.

3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure-methylester (N.).

Durch Methylieren der in Äther suspendierten 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure, die durch alkalische Hydrolyse des Azlactons

aus Piperonal und Hippursäure dargestellt worden war[1]), mit 1,1 Mol. Diazomethan wird der *Methylester* erhalten, der nach dem Umkrystallisieren aus Methanol konstant bei 130—131° schmilzt.

5,294 mg Subst.: 11,595 mg CO_2, 2,200 mg H_2O.

$C_{11}H_{10}O_5$ (222,1) Ber. C 59,43 H 4,54 Gef. C 59,73 H 4,63.

α-Oxy-β-(3,4-methylendioxy-phenyl)-propionsäure (S.).

1,0 g Methylendioxy-phenylbrenztraubensäure werden in 3,5 ccm 1,5 n-Sodalösung und 10 ccm Wasser gelöst mit 0,1 g Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt, wobei in einer Stunde die 1 Mol. entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen wird. Die Hydrierung kommt zum Stillstand. Man filtriert, macht mit Salzsäure stark kongosauer, schüttelt mit viel Äther aus und krystallisiert den nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers zurückbleibenden Rückstand aus Essigester unter Zusatz von Petroläther vom gleichen Siedepunkt um; Schmelzp. 101°.

5,159 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. Abnahme 0,8 Proc.): 10,790 mg CO_2, 2,190 mg H_2O.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210,1) Ber. C 57,12 H 4,79 Gef. C 57,04 H 4,75.

Die Spaltung dieser Säure mit Blei (IV)-acetat[2]) in Benzol oder Eisessig lieferte neben Kohlendioxyd *Homopiperonal*, das aber nur in einer Ausbeute von 34 bzw. 31 Proc. d. Th. als Semicarbazon vom Schmelzp. 180° gefaßt wurde. Wegen der schlechten Ausbeute bei der Spaltung der α-Oxysäuren mit Blei (IV)-acetat zogen wir die Spaltung der Glycole vor.

Der *Methylester* (N.) der Säure wird erhalten, wenn man 2,2 g des vorstehend beschriebenen 3,4-Methylendioxy-phenylbrenztraubensäuremethylesters in 200 ccm Methanol mit 0,2 g Platinoxyd unter Wasserstoff schüttelt, wobei nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man dampft i. V. ein: der Rückstand krystallisiert nach einigem Stehen (Schmelzp. 39°).

5,020 mg Subst.: 10,905 mg CO_2, 2,370 mg H_2O.

$C_{11}H_{12}O_5$ (224,1) Ber. C 58,91 H 5,40 Gef. C 59,13 H 5,27.

Durch Umsetzung dieses Esters mit einem Überschuß an Methylmagnesiumjodid in der oben für das Glycol XVI beschriebenen Weise wird das *2-Methyl-2,3-dioxy-4-(3',4'-methylendioxy-phenyl)-butan* (Formel

[1]) W. Kropp u. H. Decker, B. 42, 1190 (1909).

[2]) Vgl. H. Oeda, Bull. chem. Soc. Japan 9, 8 (1934).

entsprechend XVI) erhalten, das nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 106° schmilzt (N.).

3,264 mg Subst.: 7,705 mg CO_2, 2,170 mg H_2O.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224,1) Ber. C 64,26 H 7,18 Gef. C 64,38 H 7,44.

Die Spaltung dieses Glycols mit Blei (IV)-acetat in Benzol liefert neben Aceton in guter Ausbeute *Homopiperonal* (Schmelzpunkt des Semicarbazons 180°).

1,2-Oxido-3-(2',3'-diacetoxy-phenyl)-propan (S.).

4,0 g 2,3-Diacetoxy-allylbenzol vom Schmelzp. 65° (aus Methanol), das durch Acetylierung von 2,3-Dioxy-allylbenzol[1]) mit Pyridin und Essigsäureanhydrid in der Kälte dargestellt worden war, wurden unter Eiskühlung zu 80 ccm einer 0,86 n-Benzopersäurelösung in Chloroform gegeben und das Ganze bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Wie immer bei Allylbenzolderivaten[2]) verläuft die Oxydation sehr langsam, so daß nach 5 Tagen trotz des Überschusses an Benzopersäure erst 84 Proc. der für 1 Mol. berechneten Menge Benzopersäure verschwunden sind. Man schüttelt mit schwefliger Säure durch, wäscht dreimal mit Bicarbonatlösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft das Chloroform. Der Chloroformrückstand, der teilweise krystallisiert, wird scharf abgesaugt und die Krystalle (2,0 g vom Schmelzp. 75—79°) werden aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen *Oxyds des 2,3-Diacetoxy-allylbenzols* liegt bei 86°.

5,310 mg Subst.: 12,140 mg CO_2, 2,650 mg H_2O.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250,1) Ber. C 62,39 H 5,64 Gef. C 62,51 H 5,60.

Das Oxyd destilliert im Hochvakuum bei 160°/0,05 mm (Luftbadtemperatur) ohne Zersetzung.

Ein Versuch, in analoger Weise aus dem nicht krystallisiert erhaltenen *3,4-Diacetoxy-allylbenzol* vom Siedep. 99°/0,06 mm das entsprechende Oxyd darzustellen, führte zu einem nicht krystallisierenden Reaktionsprodukt, das sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren ließ.

1,2-Oxido-3-(3'-methoxy-4'-acetoxy-phenyl)-propan (Acetyleugenoloxyd; S.).

20,6 g Acetyleugenol werden unter anfänglicher Eiskühlung zu 460 ccm einer 0,83 n-Benzopersäurelösung in Chloroform, die durch Ausschütteln mit Bicarbonatlösung von Benzoesäure befreit worden war, gegeben. Die bei Zimmertemperatur aufbewahrte Lösung wird, um

[1]) Dargestellt nach W. H. Perkin jun. u. V. M. Trikojus, Soc. 1927, 1663.

[2]) H. Meerwein, J. pr. [2], **113**, 9 (1926).

entstandene Benzoesäure zu entfernen und deren Anlagerung an den Oxydring zu den nicht unzersetzt destillierbaren Monobenzoylglycolen zu verhindern, erst 3-mal in Abständen von je 3 Stunden und dann noch 2-mal in Abständen von je 6 Stunden mit Bicarbonatlösung ausgeschüttelt und jedesmal mit wenig Wasser gewaschen. Nach 27 Stunden wird die überschüssige Benzopersäure mit wäßriger schwefliger Säure zerstört, mit Bicarbonatlösung ausgeschüttelt, getrocknet und der Chloroformrückstand mit Widmerspirale im Hochvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von 6,2 g vom Siedep. 95°/0,06 mm destillieren bei 133°/0,05 mm 12,5 g Acetyleugenol-oxyd, das nach einiger Zeit krystallisiert. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther schmilzt es konstant bei 50—52°.

4,851 mg Subst. (bei 25° i. Hochv. Abnahme 5,4 Proc.): 11,510 mg CO_2, 2,790 mg H_2O.

$C_{12}H_{14}O_4$ (221,1) Ber. C 64,83 H 6,35 Gef. C 64,71 H 6,43.

Kocht man 10 g des Oxyds $^1/_4$ Stunde mit 100 ccm 10-proc. Essigsäure am Rückfluß, so tritt Wasseranlagerung zum *Acetyleugenolglycol* ein, das durch Zusatz von Natriumbicarbonat und Ausschütteln mit viel Äther (2 Liter) gewonnen wird. Es destilliert bei 168°/0,03 mm, konnte aber nicht krystallisiert erhalten werden.

2-Phenyl-4-(3',4'-dibenzyloxy-benzal)-oxazolon durch Kondensation von Protocatechualdehyd-dibenzyläther mit Hippursäure (Jo.).

Die Benzylierung des Protocatechualdehyds erfolgte im wesentlichen nach den Angaben von H. S. Mahal, H. S. Rai und K. Venkataraman[1]); nur erwies es sich als zweckmäßig, statt Aceton Methanol als Lösungsmittel zu verwenden. 13,8 g Protocatechualdehyd werden in 100 ccm absolutem Methanol mit 26,6 g Benzylchlorid und 20,8 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat 6 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Man filtriert, dampft das Filtrat erst bei normalem Druck und dann i. V. ein, reibt den Rückstand mit etwas Natronlauge durch, wobei er krystallisiert, saugt ab, wäscht mit Wasser und krystallisiert um, indem man in heißem Alkohol löst, mit Tierkohle schüttelt und das Filtrat in der Wärme bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Beim Stehen in Eis krystallisieren 23 g Dibenzyläther (73 Proc. d. Th.) vom Schmelzp. 92—93°.

10,6 g Protocatechualdehyd-dibenzyläther werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid, 6,0 g Hippursäure und 2,5 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß im siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Eingießen der heißen Lösung in 200 ccm heißes Wasser fällt das rohe Azlacton aus, das abgesaugt, noch 3-mal mit siedendem

[1]) Soc. **1935**, 866.

Wasser ausgezogen und 1-mal auf der Nutsche mit 50-proc. Alkohol gewaschen wird. Das Rohprodukt (13,4 g vom Schmelzp. 151—152°) wird aus Eisessig umkrystallisiert, wobei zu beachten ist, daß die Löslichkeit wenige Grade unter dem Siedepunkt schon erheblich geringer als beim Siedepunkt ist. Nach 2-maligem Umkrystallisieren erhält man 9,2 g (60 Proc. d. Th.) feine, voluminöse, gelbe Nädelchen vom Schmelzp. 156—157°.

4,715 mg Subst.: 13,500 mg CO_2, 2,130 mg H_2O.

$C_{26}H_{23}O_4N$ (461,2) Ber. C 78,07 H 5,03 Gef. C 78,09 H 5,05.

Versuche, aus diesem Azlacton durch Hydrolyse mit 10-proc. Kali- oder Natronlauge unter verschiedenen Bedingungen die (3,4-Dibenzyloxy-phenyl)-brenztraubensäure darzustellen, führten nicht zum Ziel.

3-Oxy-4-methoxy-ω-bromstyrol (Jo.).

Zu einer Suspension von 3,9 g fein gepulverter Isoferulasäure in 60 ccm Eisessig läßt man im Laufe von 1 Stunde die Lösung von 1,0 ccm Brom in 9 ccm Eisessig zutropfen. Die Säure geht allmählich in Lösung und es entwickelt sich Bromwasserstoff. Man gießt dann in 1 Liter Wasser, saugt den dabei ausfallenden, krystallisierten Niederschlag (0,65 g vom Schmelzp. 91—92°) ab und krystallisiert 2-mal aus 30-proc. Alkohol um. Schmelzpunkt dann 95—96°.

4,770 mg Subst.: 8,225 mg CO_2, 1,670 mg H_2O. — 4,681 mg Subst.: 3,700 mg AgBr.

$C_9H_9O_2Br$ (229,1)	Ber. C 47,19	H 3,96	Br 34,89
	Gef. „ 47,06	„ 3,92	„ 33,64.

Es ist demnach schon bei der Bromierung Abspaltung von CO_2 und 1 HBr eingetreten.

3-Acetoxy-4-methoxy-ω-bromstyrol (Jo.).

2,36 g Acetyl-isoferulasäure[1]) werden in 150 ccm Chloroform heiß gelöst, die Lösung rasch unter Schütteln in Eis gekühlt, wobei ein Teil der Säure wieder fein verteilt ausfällt, und im Laufe von 1 Stunde eine Lösung von 0,50 ccm Brom in 20 ccm Chloroform zugefügt, wobei sich nur wenig Bromwasserstoff entwickelt. Man dampft das Chloroform i. V. ab, kocht den Rückstand zur völligen Abspaltung von HBr und CO_2 mit 7,5 g wasserfreiem Kaliumacetat in 50 ccm Alkohol 1½ Stunde im Wasserbad unter Rückfluß, setzt Wasser zu, nimmt die Fällung in Äther auf, schüttelt mit Bicarbonatlösung durch, trocknet und verdampft. Der Ätherrückstand erstarrt bald krystallin und kann aus 40-proc. Alkohol umkrystallisiert werden. Schmelzp. 101—102°.

[1]) Dargestellt nach F. Tiemann u. W. Will, B. **14**, 963 (1881); vgl. E. Pascu u. Ch. Stieber, B. **62**, 2977 (1929).

Die Mischprobe mit dem 3-Oxy-4-methoxy-ω-bromstyrol schmilzt sehr unscharf bereits bei 68—80°.

2,617 mg Subst.: 4,750 mg CO_2, 1,060 mg H_2O.

$C_{11}H_{11}O_3Br$ (271,1) Ber. C 48,73 H 4,09 Gef. 49,53 H 4,53.

(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylen (Jo.).

Die Lösung von 7,4 g 3,4-Dimethoxy-ω-bromstyrol[1]) in 20 ccm absolutem Alkohol wurde zur Lösung von 2,1 g Natrium in 40 ccm absolutem Alkohol hinzugefügt, 30 ccm aus dem Gemisch abdestilliert und der Rest 2 Stunden im Ölbad auf 180—185° am Rückflußkühler erhitzt. Man versetzt mit Eis, äthert aus, trocknet mit Natriumsulfat und fraktioniert den Ätherrückstand i. V. Die bei 130°/15 mm siedende Fraktion erstarrt zu Krystallen, die nach 2-maligem Umkrystallisieren aus 50-proc. Alkohol bei 73—74° schmelzen.

5,131 mg Subst.: 13,955 mg CO_2, 2,880 mg H_2O.

$C_{10}H_{10}O_2$ (162,1) Ber. C 74,05 H 6,21 Gef. C 74,22 H 6,28.

Die gleiche Verbindung ist von I. D. Fulton u. R. Robinson[2]) durch Decarboxylierung von 3,4-Dimethoxy-phenylpropiolsäure dargestellt worden.

3,4-Diacetoxy-acetophenon (B., N.).

Die Darstellung des angeblichen α-(3,4-Diacetoxyphenyl)-β-acetoxyäthans erfolgte analog den Angaben von H. Voswinckel[3]) durch $4^1/_2$-stündiges Turbinieren von 10 g α-(3,4-Diacetoxyphenyl)-β-acetoxyäthanon vom Schmelzp. 94° in 100 ccm Eisessig mit 10 g Zinkstaub im Wasserbad von 70°. Nach dem Versetzen mit Benzol und Absaugen vom Zinkstaub und Zinkacetat wird i. V. zur Trockene verdampft und der krystallin erstarrende Rückstand nach dem Anreiben mit wenig Äther aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert; Schmelzpunkt 86°.

4,848, 4,815 mg Subst. (bei Zimmertemperatur i. Hochv. keine Abnahme): 10,835, 10,760 mg CO_2, 2,200, 2,180 mg H_2O.

$C_{12}H_{12}O_5$ (236,1) Ber. C 60,99 H 5,12
Gef. „ 60,95, 60,96 „ 5,07, 5,07.

Die von Voswinckel angenommene Zusammensetzung $C_{14}H_{16}O_5$ verlangt 60,00 Proc. C und 5,75 Proc. H; es ist also schon durch die Analyse das Vorliegen des von Voswinckel auf Grund einer offenbar

[1]) Dargestellt aus dem Dibromid der 3,4-Dimethoxyzimtsäure [van Duin, R. **45**, 349 (1926); M. Reimer, E. Tobin u. M. Schaffner, Am. Soc. **57**, 213 (1935)] durch Kochen mit Kaliumacetat in Alkohol nach der für ω-Bromstyrol angegebenen Vorschrift von F. Straus, B. **42**, 2878 (1909).

[2]) Soc. **1933**, 1463.

[3]) B. **42**, 4652 (1909).

falschen Analyse angenommenen α-(3,4-Diacetoxyphenyl)-β-acetoxyäthans ausgeschlossen.

Die erhaltene Substanz bildet in Wasser gelöst mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2n-Salzsäure beim Stehen über Nacht ein krystallisiertes Dinitro-phenylhydrazon, das als Rohprodukt bei 192—193° schmilzt.

Erhitzt man 0,204 g im Ölbad 15 Minuten lang auf 145—150° im Stickstoffstrom, so tritt nur eine Abnahme um 0,004 g ein; die Substanz erweist sich durch Schmelzp. (86°) und Mischprobe als unverändert. In einer vorgelegten Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2n-Salzsäure entstand kein Niederschlag von Acetaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon; eine geringe Trübung, die sich beim Stehen zusammenballte, erwies sich durch den Schmelzp. (187—189°) und die Mischprobe als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des unveränderten Ausgangsmaterials, das spurenweise übersublimiert war.

Die Triacetylverbindung des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthanols und die Diacetylverbindung des 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyds sind demnach aus der Literatur zu streichen; die unter diesen Bezeichnungen von Voswinckel beschriebenen Verbindungen sind nach ihrer Bildungsweise und nach den Ergebnissen von L. S. Birnbaum und G. Powell[1]) das 3,4-Diacetoxy-acetophenon.

Zur Darstellung substituierter Phenylessigsäuren;

von *Clemens Schöpf* und *Ludwig Winterhalder.*

[Mitbearbeitet von W. Salzer[2]).]

Die Frage, auf welchem Wege im Benzolkern durch Methoxy-, Methylendioxy- und Benzyloxy-gruppen substituierte Phenylessigsäuren, die als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Alkaloiden der 1-Benzylisochinolin-reihe von Interesse sind, am zweckmäßigsten dargestellt werden, ist in letzter Zeit Gegenstand mehrerer Veröffentlichungen gewesen. Die große Zahl der gemachten Vorschläge zeigt, daß die benutzten Methoden offenbar nicht immer ganz befriedigten. Da wir für synthetische Versuche in der 1-Benzyl-

[1]) J. org. Chemistry 4, 139 (1939); C. 1939, II, 3069.

[2]) Die von Herrn Salzer ausgeführten Versuche sind im Versuchsteil durch ein zugesetztes (S.) gekennzeichnet.

isochinolin-reihe, die wir im Zusammenhang mit der Frage nach der Biogenese der Isochinolin-alkaloide durchführen, eine Reihe von durch Methoxy- und Benzyloxy-gruppen substituierten Phenylessigsäuren benötigten, haben auch wir uns mit der Frage der zweckmäßigsten Herstellung dieser Verbindungen befassen müssen. Wir teilen im folgenden unsere Erfahrungen kurz mit. Sie beziehen sich im übrigen nur auf die Darstellung der Säuren im Laboratoriumsmaßstab, und es kam uns daher nicht so sehr auf besondere Billigkeit der Ausgangsmaterialien an als vielmehr darauf, daß sie zu einem erschwinglichen Preis im Handel zu haben oder synthetisch bequem zugänglich sind. Ebenso legten wir Wert auf eine bequeme und gut reproduzierbare Durchführbarkeit der erforderlichen Reaktionen.

Als Ausgangsmaterial für die Bereitung von Phenylessigsäuren kommen die natürlichen *Phenyl-allylverbindungen*, wie Safrol, Eugenol und Methyleugenol, dann die im allgemeinen leicht zugänglichen substituierten *Benzaldehyde* und schließlich in einigen Fällen auch die entsprechend substituierten *Benzoesäuren* in Frage.

Die Darstellung von Phenylessigsäuren aus den *Phenyl-allylverbindungen* durch Ozonisation, Überführung der entstandenen Phenylacetaldehyde in die Oxime, Wasserabspaltung zum Nitril und Verseifung, ist von G. Hahn und O. Schales[1]) empfohlen worden. Der Nachteil der Methode ist, daß zur Erzielung einer guten Ausbeute bei der Ozonisation mit verdünntem Ozon gearbeitet werden muß, was stundenlanges Ozonisieren unter guter Kühlung nötig macht. Außerdem ist die Auswahl an natürlich vorkommenden und im Handel käuflichen oder synthetisch leicht zugänglichen Phenyl-allylverbindungen nicht allzu groß. Andere Methoden zum Abbau der Phenyl-allylverbindungen zu Phenylessigsäuren sind entweder erheblich umständlicher[2]) oder verlaufen mit schlechten Ausbeuten[3]).

[1]) B. 67, 1486 (1934); vgl. G. Hahn u. H. Wassmuth, B. 67, 696 (1934).

[2]) Vgl. A. Angeli u. E. Rimini, G. 25, II, 188 (1895).

[3]) Wie die Oxydation mit Kaliumpermanganat; F. Tiemann, B. 24, 2883 (1891) und früher.

Weitaus am wichtigsten sind die Methoden, die von den substituierten *Benzaldehyden* ausgehen. Hier ist die Methode der Kondensation des Benzaldehyds mit Hippursäure zum Azlacton, der Hydrolyse mit Alkali zur α-Ketosäure und der Oxydation der α-Ketosäure mit Wasserstoffsuperoxyd, die F. Mauthner empfohlen hat[1]), viel verwendet worden[2]). Ihr Nachteil besteht in den im allgemeinen nicht besonders guten Ausbeuten bei der Hydrolyse der Azlactone zu den α-Ketosäuren, deren Darstellung zudem durch die Notwendigkeit, die Benzoesäure abzutrennen, verhältnismäßig umständlich ist. An den nicht besonders guten Ausbeuten an α-Ketosäure ändert auch die Verwendung von Acetursäure[3]) an Stelle von Hippursäure nichts Wesentliches. Auch die Möglichkeit, die α-Ketosäure über das Oxim durch Wasserabspaltung und Decarboxylierung mit Essigsäureanhydrid in das Nitril überzuführen, das bei der Verseifung die gewünschte Phenylessigsäure liefert[4, 5]), stellt keine wesentliche Verbesserung des Verfahrens dar. Dagegen könnte die Methode von P. L. Julian und B. M. Sturgis[6]), die den Aldehyd mit Rhodanin kondensieren, das Kondensationsprodukt mit Alkali zur Thioketosäure aufspalten und über das Oxim der α-Ketosäure das Nitril der gesuchten Phenylessigsäure gewinnen, wegen der angeblich guten Ausbeuten einen Fortschritt bedeuten[6]).

[1]) B. 41, 3662 (1908); A. 370, 368 (1909).

[2]) Vgl. z. B. J. C. Cain, J. L. Simonsen u. C. Smith, Soc. 103, 1035 (1913); E. Späth u. N. Lang, M. 42, 273 (1921); J. S. Buck u. W. H. Perkin jr., Soc. 125, 1679 (1924); R. D. Haworth, W. H. Perkin jr. u. J. Rankin, Soc. 125, 1693 (1924); R. Robinson u. S. Sugasawa, Soc. 1931, 3163; C. Schöpf, H. Perrey u. I. Jäckh, A. 497, 54 (1932); A. Oliverio, G. 65, 143 (1935); C. 1935, II, 686. — Die Oxydation der α-Ketosäuren mit Wasserstoffsuperoxyd wird zweckmäßig bei Gegenwart von Bicarbonat durchgeführt; A. 497, 55 (1932).

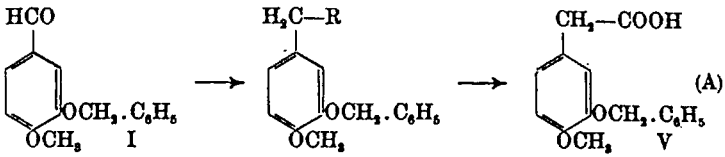
[3]) H. D. Dakin, J. Biol. Chemistry, 82, 439 (1930); C. 1930, II, 2893; S. Sugasawa u. T. Tsuda, J. pharmac. Soc. Japan 55, 198 (1935); C. 1936, I, 2559.

[4]) Vgl. z. B. G. A. Edwards, Soc. 1926, 744; T. S. Stevens, Soc. 1935, 667.

[5]) Am. Soc. 57, 1126 (1935).

[6]) Vgl. aber die Angaben von G. Hahn u. H. J. Schulz, B. 72, 1302 (1939).

Mindestens ebenso einfach erscheint aber der durch die Formelreihe A gekennzeichnete Weg, der am Beispiel des Benzyl-isovanillins (I) formuliert ist.



II: R = OH
III: R = Cl
IV: R = CN

Es ist mehrfach zur Darstellung substituierter Phenylessigsäuren benutzt worden[1]). Die erste Stufe, die Reduktion des Aldehyds zum Alkohol läßt sich leicht nach verschiedenen Methoden in praktisch quantitativer Ausbeute durchführen. Eine Möglichkeit besteht in der katalytischen Hydrierung des Aldehyds[2]), wobei als Katalysator Platin verwandt werden muß, da Palladium leicht über die Stufe des Alkohols hinaus bis zur Methylgruppe reduziert[3]). Außerdem besteht bei Verwendung eines einigermaßen aktiven Palladium-Katalysators im vorliegenden Fall die Gefahr einer reduktiven Abspaltung des Benzylrestes. Beide Schwierigkeiten treten bei der Verwendung von Platin im allgemeinen nicht auf. Eine andere Möglichkeit besteht in der Reduktion nach Meerwein-Ponndorf[4]). Beide Methoden haben sich bei

[1]) F. W. Kay u. A. Pictet, Soc. **103**, 951 (1913); C. Mannich u. O. Walther, Ar. **265**, 6 (1927); K. Kindler u. E. Gehlhaar, Ar. **274**, 378 (1936); vgl. ferner die vorstehende Arbeit mit W. Salzer, sowie L. Knorr u. H. Hörlein, B. **42**, 3497 (1909); DRP. 526172, C. **1931**, II, 1924; R. G. Naik u. T. S. Wheeler, Soc. **1938**, 1780.

[2]) Vgl. Vavon, C. r. **154**, 359 (1912); A. ch. [9] **1**, 159 (1914); V. Voorhees u. R. Adams, Am. Soc. **44**, 1404 (1922); W. H. Carothers u. R. Adams, Am. Soc. **46**, 1675 (1924); R. G. Cooke, D. T. Gillespie u. A. K. Macbeth, Soc. **1928**, 1825; DRP. 515332, C. **1931**, II, 1366.

[3]) Vgl. z. B. R. L. Shriner u. R. Adams, Am. Soc. **46**, 1683 (1924); K. Kindler u. E. Gehlhaar, Ar. **274**, 379 (1936); B. Reichert u. K. Auf dem Kampe, Ar. **277**, 263 (1939); H. W. Bersch, Ar. **277**, 279 (1939).

[4]) W. Ponndorf, Z. Ang. **39**, 138 (1926); H. Meerwein u. R. Schmidt, A. **444**, 221 (1925).

der Reduktion des Benzyl-isovanillins (I) zum Alkohol II bewährt. Im übrigen dürfte auch die Cannizzarosche Reaktion bei Gegenwart von Formaldehyd[1]) zur Durchführung der Reduktion in brauchbarer Ausbeute geeignet sein. Glatt verläuft auch der Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Halogen, im allgemeinen Chlor, der durch Umsetzung mit gasförmiger Salzsäure[2]) oder Thionylchlorid oder auch Thionylchlorid bei Gegenwart von Pyridin in praktisch quantitativer Ausbeute bewerkstelligt wird.

Schwierigkeiten treten erst auf, wenn man versucht, das Halogen gegen die Cyangruppe auszutauschen. Arbeitet man z. B. mit dem Chlorid III und versucht man es in Methanol-Wasser als Lösungsmittel mit Natriumcyanid in das Nitril IV überzuführen, so tritt ein quantitativer Ersatz des Halogens durch die Methoxylgruppe ein. Es entsteht der Methyläther von II; Nitril wird praktisch nicht gebildet. Die auch in analogen Fällen[3,4]) als Nebenreaktion in mehr oder weniger großem Umfang beobachtete Ätherbildung wird unter diesen Bedingungen zur Hauptreaktion. Man hat versucht, diese Nebenreaktion dadurch zu vermeiden, daß man als Lösungsmittel an Stelle von Alkohol Dioxan verwandte, oder in einer Benzol–Wasser-Suspension arbeitete[4]). Diese Verfahren haben sich aber in unseren Händen am Beispiel der Überführung von III in IV nicht bewährt; in Benzol–Wasser trat praktisch keine Umsetzung ein, in Dioxan–Wasser entstand nur spurenweise das gesuchte Nitril. Ebensowenig konnte H. W. Bersch die Überführung des Chlorids III in das Nitril IV erreichen[5]). Wir fanden aber, daß es auch in so schwierigen Fällen wie bei der Überführung von III

[1]) D. Davidson u. M. T. Bogert, Am. Soc. 57, 905 (1935).

[2]) Vgl. z. B. H. Decker u. O. Koch, B. 38, 1741 (1905); A. Lapworth u. J. B. Shoesmith, Soc. 121, 1396 (1922); P. Carré u. D. Liebermann, C. r. 199, 791 (1934); C. 1935, I, 2172; R. G. Naik u. T. S. Wheeler, Soc. 1938, 1780.

[3]) G. A. Edwards, Soc. 1926, 740; C. Mannich u. O. Walther, Ar. 265, 6 (1927); S. Kobayashi, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo 6, 149 (1927); C. 1928, I, 1028.

[4]) K. Kindler u. E. Gehlhaar, Ar. 274, 386 (1936).

[5]) Ar. 277, 280 (1939).

in IV doch gelingt, die Bildung des Nitrils IV zu erzwingen, wenn man in Äthylalkohol–Wasser als Lösungsmittel mit einem *großen Überschuß* an Natriumcyanid arbeitet und die Reaktion heftig verlaufen läßt. Wir haben die Versuchsbedingungen nicht bis ins Letzte variiert[1]), sondern uns damit begnügt, daß unter den im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen eine 40-proc. Ausbeute an Nitril erzielt wird. Der Rest geht in den Äthyläther von II, vielleicht auch in den Alkohol (II) über. Zur Trennung kochten wir einfach das Gemisch der Reaktionsprodukte mit Alkali bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung, ätherten aus der alkalischen Lösung den Äthyläther von II aus und gewannen aus der alkalischen Lösung die durch Verseifung des Nitrils entstandene Säure V durch Ansäuern. Die Methode, die in dieser Form schon eine Ausbeute liefert, die mit der anderer Reaktionswege vergleichbar ist, läßt sich nun noch dadurch wesentlich verbessern, daß man den als Nebenprodukt entstandenen Äthyläther von II quantitativ ohne Abspaltung des Benzylrestes wieder in das krystallisierte Chlorid III überführen kann, wenn man in seine Lösung in absolutem Äther gasförmige Salzsäure einleitet.

In der geschilderten Ausführungsform scheint uns das Verfahren zur Darstellung größerer Mengen von Phenylessigsäuren, die durch mit Methyl und Benzyl verätherte Hydroxylgruppen substituiert sind, mit jedem anderen in bezug auf Ausbeute und Einfachheit der Durchführung konkurrieren zu können.

Solche anderen Wege sind z. B. die Verfahren, bei denen die Aldehyde in die Cyanhydrine verwandelt und diese durch Ersatz des Hydroxyls durch Wasserstoff und Verseifung der Cyangruppe in die Phenylessigsäuren umgewandelt werden. Das von K. Kindler und W. Peschke[2]) vorgeschlagene Verfahren, die Benzoylcyanhydrine mit Tetralin und Palladium unter Abspaltung von Benzoesäure zu den Nitrilen der Phenylessigsäuren zu reduzieren, hat uns beim Benzoylcyanhydrin des Benzyl-isovanillins (I) nicht zum Ziele geführt; es konnte letzten Endes die gesuchte Säure V nicht erhalten werden. Die andere

[1]) Man könnte z. B. noch an die Verwendung von höher siedenden Alkoholen als Lösungsmittel denken.

[2]) Ar. 271, 431 (1933); A. 501, 198 (1933).

Möglichkeit, zuerst zum Mandelsäureester oder -amid zu verseifen und dann bei 70—75° zu hydrieren[1]), haben wir nicht versucht, weil auch hier die Gefahr einer reduktiven Abspaltung des Benzylrestes bestand. Die schließlich noch verbleibenden Möglichkeiten, in den Mandelsäuren oder ihren Estern das Hydroxyl durch Halogen zu ersetzen und dieses mit Zinkstaub[2]) oder katalytisch[3]) gegen Wasserstoff auszutauschen, haben wir nicht erprobt, ebensowenig das nach Abschluß dieser Arbeit von G. Hahn und H. J. Schulz aufgefundene Verfahren, die Cyanhydrine in einer Operation in chlorierte Phenylessigsäureamide umzuwandeln und diese zu reduzieren und zu den Phenylessigsäuren zu verseifen[4]).

Für den Spezialfall der Darstellung der *3,4-Dioxyphenylessigsäure*, aus der die Dimethoxy- und Dibenzyloxysäure leicht zu bereiten sind[5]), hat sich das Verfahren von A. Pictet und A. Gams[6]) der gleichzeitigen Reduktion und Entmethylierung des Cyanhydrins des Veratrumaldehyds bewährt[5]).

Der Vollständigkeit halber seien schließlich noch weitere Verfahren erwähnt, die ebenfalls von substituierten Benzaldehyden ausgehen. Das Verfahren von J. A. McRae und C. Y. Hopkins[7]), die durch Kondensation von Aldehyd mit Cyanessigsäure leicht zugänglichen Aryliden-cyanessigsäuren mit unterchloriger Säure in noch ungeklärter Reaktion zu Arylessigsäuren abzubauen, gibt wie K. H. Slotta und G. Haberland bestätigen[8]), sehr wechselnde Ausbeuten.

Die Möglichkeit, die Benzaldehyde mit Nitromethan zu den ω-Nitrostyrolen zu kondensieren, diese in guter Ausbeute[9]) zu den Oximen der Phenylacetaldehyde zu reduzieren und daraus mit Essigsäureanhydrid die Nitrile der Phenylessigsäuren darzustellen, kann, wenn die erste Stufe mit guter Ausbeute verläuft, von Vorteil sein. Dagegen dürfte der weiteren Möglichkeit, aus den Aldehyden die Glycidsäuren zu bereiten und diese über die Oxime der Phenylacetaldehyde in die

---

[1]) K. Kindler u. E. Gehlhaar, Ar. 274, 378 (1936).

[2]) T. S. Stevens, Soc. 1927, 178; J. pr. 140, 46 (1934); K. H. Slotta u. G. Haberland, J. pr. 139, 211 (1934). Die Überführung von Benzaldehydcyanhydrin in Benzylcyanid ist von A. J. Hignett u. F. W. Kay, C. 1935, II, 685 beschrieben worden.

[3]) H. W. Bersch, Ar. 277, 271 (1939).

[4]) B. 72, 1302 (1939).

[5]) C. Schöpf, H. Perrey u. I. Jäckh, A. 497, 55 (1932).

[6]) B. 42, 2945 (1909).

[7]) Canadian Journ. Res. 7, 248 (1932); C. 1932, II, 3873.

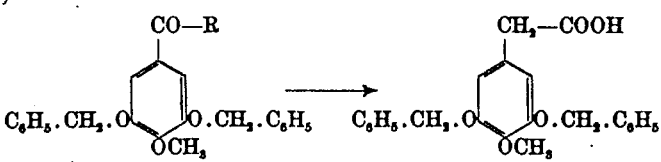
[8]) J. pr. 139, 212 (1934).

[9]) B. Reichert u. W. Koch, Ar. 273, 265 (1935).

Nitrile der Phenylessigsäuren umzuwandeln[1]), kaum größere Bedeutung zukommen.

Das Verfahren von K. Kindler und W. Peschke[2]), Homoveratrumsäure vom Acetoveratron aus darzustellen, benutzt Guajacol bzw. Veratrol als Ausgangsmaterial.

Steht als Ausgangsmaterial für die Bereitung einer substituierten Phenylessigsäure die entsprechende *Benzolcarbonsäure* zur Verfügung, so bewährt sich das Verfahren von F. Arndt und B. Eistert[3]), das rascher zum Ziele führt, als wenn man zuerst die Carbonsäure zum Aldehyd reduziert und dann nach einer der vorstehend beschriebenen Methoden weiterarbeitet. Wir haben die Methode benutzt, um aus Gallussäure die *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure* (X) darzustellen.



VI: R = OCH_3 VIII: R = Cl X

VII: R = OH IX: R = CHN_2

Zu diesem Zweck wurde die Gallussäure verestert, der Ester in der 4-Stellung mit Dimethylsulfat methyliert und der rohe 4-Methyläther zu VI benzyliert. Zwei bei dieser Stufe erhaltene Nebenprodukte, nämlich der Gallussäuretribenzyläther, der aus offenbar noch als Verunreinigung vorhandenem Gallussäure-methylester stammen dürfte, und das 1,3-Dibenzyloxy-4-methoxy-benzol sind im Versuchsteil beschrieben. Dann wurde der Ester VI zur Säure VII verseift und über das Chlorid VIII und das Diazoketon IX die gesuchte Phenylessigsäure X dargestellt.

Im Zusammenhang mit diesen Synthesen haben wir auch noch die *3-Benzyloxy-4-methoxy-6-nitro-phenylessigsäure* durch Nitrieren der 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure in Eisessig dargestellt. Ihre Konstitution geht daraus hervor, daß sie durch Abspaltung des Benzylrestes und Methylierung des so gebildeten Hydroxyls in die bekannte

[1]) Vgl. z. B. F. Mauthner, J. pr. **148**, 95 (1937).

[2]) Ar. **272**, 236 (1932); vgl. auch K. Kindler, A. **431**, 196 (1923).

[3]) B. **68**, 200, 2392 (1935); **69**, 1805 (1936).

3,4-Dimethoxy-6-nitro-phenylessigsäure vom Schmelzp. 203° übergeht, die von A. E. Oxford und H. S. Raper aus 6-Nitro-homoveratrol dargestellt worden ist[1]).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns dankt ferner für ein Stipendium der *I. G.-Chemikerhilfe*, das ihm die Teilnahme an der Arbeit ermöglichte.

Beschreibung der Versuche.

3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure (V) aus Benzylisovanillin (I).

1. *3-Benzyloxy-4-methoxy-benzylalkohol (II).*

Benzyl-isovanillin wurde nach der Vorschrift von R. Robinson und S. Sugasawa[2]) in Ansätzen von 460 g Isovanillin dargestellt. Man filtriert heiß, engt das Filtrat auf 1 Liter ein nnd gewinnt durch Absaugen des in der Kälte auskrystallisierenden Benzyl-isovanillins und Nachwaschen mit Methanol 546 g vom Schmelzp. 62°. Die Mutterlauge liefert beim nochmaligen Einengen und Versetzen mit Natronlauge (zum Lösen unveränderten Isovanillins) und Petroläther (zum Lösen unveränderten Benzylchlorids) noch einen weiteren Anteil Benzyl-isovanillin.

Die *Reduktion zum Alkohol* wurde auf zweierlei Weise durchgeführt:

a) durch katalytische Hydrierung: 60 g Benzyl-isovanillin werden in 350 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol mit 0,4 g Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Stunden ist die für 1 Mol. berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen; die Hydrierung kommt zum Stillstand. Der nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand krystallisiert sofort (Schmelzp. 70°), und kann ohne weitere Reinigung auf Chlorid weiterverarbeitet werden.

Der Alkohol krystallisiert aus Essigester/Petroläther in Nadeln vom konst. Schmelzp. 73°.

5,337 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. keine Abnahme): 14,430 mg CO_2, 3,140 mg H_2O.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244,2) Ber. C 73,74 H 6,60 Gef. C 73,76 H 6,58.

---

[1]) Soc. 1927, 417.

[2]) Soc. 1931, 3167. Die Angabe von H. W. Bersch, Ar. 277, 271 (1939), daß die Benzylierung des Isovanillins nicht quantitativ verläuft, bezieht sich offenbar auf die Benzylierung bei Gegenwart von Natriumalkoholat, die wir zuerst verwandten [A. 497, 54 (1932)]. Die Benzylierung bei Gegenwart von Kaliumcarbonat verläuft viel besser, wie wir bereits A. 497, 62, Anm. 1 (1932) angegeben haben.

b) Nach Ponndorf[1]) (S.): 175 g Benzyl-isovanillin werden mit 30 g Aluminiumisopropylat in 1 Liter wasserfreiem Isopropylalkohol 10 Stunden mit aufgesetzter Widmerspirale in einem Ölbad von 95° im Sieden erhalten. Es destillieren dabei etwa 1 Liter vom Siedep. 75—82° über; das Destillat ist nach 10 Stunden frei von Aceton (Probe mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2n-Salzsäure). In dem Maße wie das Alkohol-Aceton-Gemisch abdestilliert, läßt man 1 Liter wasserfreien Isopropylalkohol in den Kolben zufließen. Man versetzt schließlich mit 3 Litern Eiswasser, macht mit Salzsäure gerade kongosauer und filtriert das rasch erstarrende Reaktionsprodukt ab. Man erhält 164 g (93 Proc. d. Th.) vom Schmelzp. 69—71°. In kleineren Ansätzen wurden Ausbeuten bis zu 98 Proc. d. Th. erzielt.

2. *3-Benzyloxy-4-methoxy-benzylchlorid* (III).

Das nach 1. erhaltene Rohprodukt wird zunächst durch Aufnehmen in Benzol und Wiederabdestillieren des Benzols völlig getrocknet. Dann werden 550 g in 1,5 Liter reinem Chloroform gelöst, mit 176 ccm trocknem Pyridin versetzt und zu dieser Lösung eine Lösung von 160 ccm (= 266 g) Thionylchlorid, das über Bienenwachs destilliert worden war, in 400 ccm Chloroform unter gutem Schütteln und Kühlen mit Kältemischung so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur −5 bis 0° beträgt. Man gießt dann in 2,5 Liter Eiswasser, schüttelt gut durch, trennt die Chloroformschicht ab und schüttelt sie mehrmals mit eiskalter Bicarbonatlösung durch.

Der Chloroformrückstand schmilzt roh bei 75° und kann direkt weiterverarbeitet werden. Aus Petroläther krystallisiert das Chlorid III mit dem konstanten Schmelzp. 79°. Mit dem Alkohol II gibt es eine Schmelzpunktsdepression auf 55°.

9,968 mg Subst.: 5,424 mg AgCl.

$C_{15}H_{15}O_2Cl$ (262,7) Ber. Cl 13,49 Gef. Cl 13,45.

3. *3-Benzyloxy-4-methoxy-benzylcyanid* (IV).

365 g des nach 2. erhaltenen rohen Chlorids werden geschmolzen und auf einmal mit einer Lösung von 500 g Natriumcyanid in 1,5 Liter Wasser und 1,25 Liter denat. Alkohol versetzt. Man kocht 20 Minuten am Rückfluß, wobei unter starker Wärmetönung die Umsetzung sich vollzieht.

[1]) Z. Ang. 39, 138 (1926).

Anschließend wird der Alkohol zuerst auf dem Wasserbad, zum Schluß i. V. verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und zweimal ausgeäthert. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand (324 g) ist ein Öl, das etwa zur Hälfte aus dem gewünschten Nitril besteht; der Rest ist Äthyläther des Alkohols II und wahrscheinlich auch zum Teil Alkohol.

Abänderungen der Versuchsbedingungen ergaben immer schlechtere Ausbeuten an Nitril. Beim Arbeiten in *methanolischer* Lösung wurde in quantitativer Ausbeute der *3-Benzyloxy-4-methoxy-benzyl-methyläther* erhalten.

20 g Chlorid III wurden in 200 ccm Methanol mit 6 g Natriumcyanid, das in wenig Wasser gelöst war, kurze Zeit am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergab eine stickstofffreie Verbindung vom Schmelzp. 50—55°, die beim Umkrystallisieren aus Petroläther Nadeln vom konstanten Schmelzp. 58° lieferte. Es liegt der in allen organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Methyläther von II vor.

4,722 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. keine Abnahme): 12,900 mg CO_2, 2,940 mg H_2O.

$C_{16}H_{18}O_3$ (258,2) Ber. C 74,39 H 7,03 Gef. C 74,39 H 6,95.

Versuche, das Chlorid nach K. Kindler und E. Gehlhaar[1]) in Benzol mit Kaliumcyanid in Wasser unter Rühren im Wasserbad von 90° umzusetzen, ergaben unverändertes Ausgangsmaterial. In Dioxan-Wasser reagierte zwar das Halogen, es konnte aber trotzdem keine einigermaßen beträchtliche Ausbeute an Nitril erhalten werden, wie sich aus der nur minimalen Ammoniakentwicklung beim Kochen des Rohprodukts mit wäßrig-alkoholischem Alkali ergab (S.).

4. *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure* (V).

162 g des nach 3. erhaltenen rohen Nitrils werden in 750 ccm denat. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 200 g Kaliumhydroxyd in 500 ccm Wasser 24 Stunden am Rückfluß gekocht, wonach die Ammoniakentwicklung praktisch beendet ist. Nach dem Abdestillieren des Alkohols versetzt man mit 750 ccm Wasser und äthert aus.

Der Ätherrückstand (84 g) wird wiederum in das Chlorid III übergeführt. Zu diesem Zweck werden 385 g des öligen Ätherrückstands in 800 ccm absolutem Äther gelöst und 100 g trocknes Salzsäuregas eingeleitet. Man destilliert dann den Äther samt der überschüssigen Salzsäure auf dem Wasserbad, zum Schluß i. V. bei 30° Badtemperatur

[1]) Ar. 274, 377 (1936).

ab und breitet den krystallisierten Rückstand einige Stunden auf Filtrierpapier an der Luft aus. Das so gewonnene Chlorid wird als Rohprodukt nach 3. weiterverarbeitet.

Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit etwas Tierkohle entfärbt und unter Kühlung mit Salzsäure die Säure V gefällt [75 g vom Rohschmelzp. 120°[1])]; sie kann aus Essigester umkrystallisiert werden und ist identisch mit der früher dargestellten Säure.

5. *3-Benzyloxy-4-methoxy-6-nitro-phenylessigsäure.*

10 g 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure werden in 80 ccm Eisessig unter Schütteln und Kühlen in Eiswasser nach und nach mit 10 ccm Salpetersäure (s = 1,40) versetzt; man läßt noch $^1/_4$ Stunde im Eiswasser stehen, gießt auf Eis und saugt das nach kurzer Zeit krystallin erstarrende Reaktionsprodukt ab, das aus Methanol oder Wasser umkrystallisiert fast farblose, filzige Nadeln vom Schmelzp. 178 bis 179°, Sintern bei 158° liefert. Ausbeute 6 g.

Zwecks Festlegung der Stellung der Nitrogruppe wurde entbenzyliert und dann zur bekannten 6-Nitro-homoveratrumsäure methyliert.

5,7 g Säure wurden mit 45 ccm Eisessig und 45 ccm Salzsäure (s = 1,12) versetzt und im Ölbad abdestilliert bis kein Benzylchlorid mehr überging. Beim Versetzen des Rückstands im Kolben mit Wasser krystallisieren schöne gelbe Nadeln der 3-Oxy-4-methoxy-6-nitrophenylessigsäure vom Schmelzp. 192° aus.

Die Säure wurde mit Dimethylsulfat und Natronlauge in üblicher Weise methyliert; anschließend wurde durch kurzes Kochen mit Natronlauge der gebildete Ester verseift und die 6-Nitro-homoveratrumsäure in Freiheit gesetzt. Aus Wasser umkrystallisiert, bildete sie feine, farblose Nadeln vom Schmelzp. 203°.

Die isomere 5-Nitrosäure schmilzt bei 113°[2]), die ebenfalls isomere 2-Nitrosäure bei 146°[3]); es ist danach kein Zweifel, daß die 6-Nitrosäure vorlag, für die der Schmelzp. 202—204° angegeben ist[4]).

3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure aus Gallussäure.

1. *Gallussäure-methylester.* 500 g käufliche Gallussäure (mit 1 H_2O) werden in 1,5 Liter Methanol heiß gelöst; in die wieder

[1]) R. Robinson und S. Sugasawa geben Soc. **1931**, 3168 den Schmelzpunkt der reinen Säure zu 125°, C. Schöpf, H. Perrey u. I. Jäckh, A. **497**, 55 (1932) zu 126—130° an.

[2]) A. Klemenc, M. **33**, 384 (1912).

[3]) F. W. Kay u. A. Pictet, Soc. **103**, 956 (1913).

[4]) A. E. Oxford u. H. S. Raper, Soc. **1927**, 417.

abgekühlte Lösung wird so lange trocknes Salzsäuregas eingeleitet, bis die Lösung schwach raucht. Nach 5-stündigem Stehen im Eisschrank wird auf dem Wasserbad auf etwa 1,2 Liter eingeengt, worauf beim Abkühlen 450 g (92 Proc. d. Th.) Gallussäure-methylester vom Schmelzpunkt 198° auskrystallisieren, die als Rohprodukt weiterverarbeitet werden.

2. *4-Methyläther-gallussäure-methylester.*

200 g Gallussäure-methylester werden in 400 ccm Methanol gelöst und mit 115 ccm (1,1 Mol) frisch destilliertem Dimethylsulfat versetzt. Zu der Lösung läßt man bei 35—40° Innentemperatur unter gutem Rühren eine Lösung von 50 g Natriumhydroxyd in 250 ccm Wasser im Laufe von $1^1/_2$ Stunden zufließen. Ein zwischendurch ausfallender Niederschlag von Natriumphenolat geht mit fortschreitender Reaktion wieder in Lösung. Zum Schluß wird $^1/_2$ Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt, das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, ausgeäthert und der Äther mehrmals mit Bikarbonatlösung gewaschen.

Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt ein öliger Rückstand, der neben unverändertem Ausgangsmaterial und dem gesuchten 4-Methyläther-gallussäure-methylester noch höher methylierte Gallussäure-methylester enthält. Die Trennung gelingt mit Benzol. Man kocht den öligen Ätherrückstand mit etwa 2 Litern Benzol auf, wobei 85 g unveränderter Gallussäure-methylester ungelöst bleiben, die heiß abgesaugt und nötigenfalls noch ein zweites Mal mit Benzol ausgekocht werden. Aus den Filtraten krystallisieren 52 g roher 4-Methyläther-gallussäure-methylester vom Schmelzp. 136° (Lit. 143—147°); die höher methylierten Verbindungen bleiben im Benzol gelöst.

3. *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-benzoesäure-methylester* (VI).

180 g des nach 2. erhaltenen rohen 4-Methyläther-gallussäure-methylesters werden in 550 ccm trocknem Methanol mit 252 ccm Benzylchlorid und 303 g frisch geglühtem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat 4 Stunden am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei sofort dunkelrot; nach 1-stündigem Kochen beginnt die Dibenzylverbindung auszukrystallisieren. Nach 4 Stunden setzt man 700 ccm Benzol zu, kocht noch kurze Zeit und saugt das gebildete Kaliumchlorid ab. Aus dem auf etwa 700 ccm eingeengten Filtrat krystallisieren beim Abkühlen 180 g (52 Proc. d. Th.) des gewünschten Dibenzyläthers aus, der aus Methanol umkrystallisiert langgestreckte Rauten vom Schmelzp. 121—122° bildet.

5,302 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. keine Abnahme): 14,230 mg CO_2, 2,770 mg H_2O.

$C_{28}H_{22}O_5$ (378,3) Ber. C 72,99 H 5,86 Gef. C 73,22 H 5,85.

Das Filtrat von dem rohen Dibenzyläther wurde zuerst bei normalem Druck, dann i. V. zur Trockne verdampft. Von dem öligen, dunklen Rückstand wurden 27,5 g in 300 ccm Alkohol mit einer Lösung von 30 g Ätzkali in 100 ccm Wasser zur Verseifung $^1/_2$ Stunde am Rückfluß gekocht, dann der Alkohol abdestilliert und der Rückstand viermal mit Äther ausgezogen, der die neutralen Anteile aufnimmt. Der Ätherrückstand (4,0 g) erstarrte nach einigem Stehen und krystallisierte aus Alkohol, in dem er in der Kälte schwer löslich ist, in Blättchen vom konst. Schmelzp. 106°. Nach der Einstehungsweise und Analyse kann nur das *1,3-Dibenzyloxy-2-methoxy-benzol*, das Decarboxylierungsprodukt von VII vorliegen. Da roher 4-Methyläthergallussäuremethylester verwandt wurde, muß es dahingestellt bleiben, ob die Abspaltung von Kohlendioxyd bereits bei der Darstellung des 4-Methyläthers oder erst bei dessen Benzylierung stattfand.

5,330 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. keine Abnahme): 15,530 mg CO_2, 2,880 mg H_2O.

$C_{21}H_{20}O_5$ (320,2) Ber. C 78,70 H 6,30 Gef. C 79,49 H 6,04.

Der mit Äther ausgezogene Salzrückstand aus dem Alkohol wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit wenig Äther überschichtet, wobei 6,0 g einer in Bicarbonat löslichen Säure auskrystallisierten, die aus Benzol in Nadeln vom Schmelzp. 187° krystallisierte und ein in Wasser ziemlich schwer lösliches Natriumsalz bildete. Nach der Analyse liegt der *Gallussäure-tribenzyläther* vor, der offenbar aus dem, dem rohen 4-Methyläther-gallussäure-methylester noch beigemengten Gallussäuremethylester entstanden war.

5,138 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. Abnahme 1,3 Proc.): 14,120 mg CO_2, 2,520 mg H_2O.

$C_{28}H_{24}O_5$ (440,3) Ber. C 76,34 H 5,49 Gef. C 75,96 H 5,56.

4. *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-benzoesäure* (VII).

180 g des nach 3. erhaltenen rohen Esters werden in 1,8 Liter Alkohol mit einer Lösung von 150 g Ätzkali in 200 ccm Wasser $^1/_2$ Stunde am Rückfluß gekocht. Aus der nach dem Abdampfen des Alkohols auf dem Wasserbad verbleibenden wäßrigen Lösung fällt die 3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-benzoesäure beim Ansäuern sofort krystallin aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol erhält man 157 g (91 Proc. d. Th.) vom Schmelzp. 173°.

5. *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-benzoylchlorid* (VIII).

157 g der nach 4. gewonnenen Säure werden mit 400 ccm über Bienenwachs destilliertem Thionylchlorid übergossen und auf 50° Badtemperatur erwärmt. Sobald die erste heftige Gasentwicklung vorüber ist, steigert man die Temperatur im Laufe von $1^1/_2$ Stunden auf 60°.

Nach Beendigung der Gasentwicklung wird i. V. bei 60° Badtemperatur das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert; dabei erstarrt schließlich der Kolbeninhalt krystallin. Man nimmt ihn zur Entfernung der letzten Reste von Thionylchlorid mit Benzol auf und destilliert auf dem lebhaft siedenden Wasserbad völlig zur Trockne, zuletzt i. V. Als Rückstand bleiben 166 g vom Schmelzp. 121°. Aus Petroläther bildet das Chlorid sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmelzp. 125°.

13,193 mg Subst.: 4,715 mg AgCl.

$C_{22}H_{19}O_4Cl$ (382,7) Ber. Cl 9,26 Gef. Cl 8,84.

6. *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-diazoacetophenon* (IX)[1].

20 g des nach 5. erhaltenen rohen Säurechlorids werden in 100 ccm trocknem Benzol gelöst und die auf 5° gekühlte Lösung zu einer aus 30 g Nitrosomethylharnstoff, 430 ccm Äther und 69 ccm 40-proc. Kalilauge hergestellten und über Ätzkali getrockneten Diazomethanlösung gegeben. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wird das Lösungsmittel i. V. bei 30° Badtemperatur bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt. Es krystallisieren 16 g Diazoketon in gelben Nadeln vom Schmelzp. 92°, der beim Umkrystallisieren aus Methanol unverändert bleibt.

5,010 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. keine Abnahme): 13,075 mg CO_2, 2,340 mg H_2O.

$C_{23}H_{20}O_4N_2$ (388,3) Ber. C 71,11 H 5,19 Gef. C 71,20 H 5,23.

Löst man 1 g des Diazoketons in 10 ccm Alkohol und versetzt mit einigen Tropfen wäßriger Salzsäure ($\bar{s} = 1{,}12$), so krystallisieren nach wenigen Minuten 0,9 g feiner farbloser verfilzter Nadeln vom Schmelzp. 93°, die beim Umkrystallisieren aus Petroläther kreidige Warzen vom gleichen Schmelzp. liefern und Halogen enthalten (Beilsteinprobe). Nach der Analyse liegt das *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-ω-chloracetophenon* vor.

4,407 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. keine Abnahme): 11,245 mg CO_2, 2,120 mg H_2O.

$C_{23}H_{21}O_4Cl$ (396,8) Ber. C 69,60 H 5,36 Gef. C 69,61 H 5,38.

7. *3,5-Dibenzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure* (X)[2].

15 g des nach 6. dargestellten Diazoketons werden in 300 ccm Methanol mit frisch aus 15 ccm 10-proc. Silbernitratlösung gefälltem Silberoxyd im Wasserbad auf 55° Badtemperatur erhitzt. Da die Stickstoffentwicklung allmählich nachläßt, wird nach $^3/_4$ Stunden nochmals die gleiche Menge Silberoxyd zugesetzt, wieder erwärmt, und insgesamt noch dreimal frisches Silberoxyd zugegeben. Die Stickstoffentwicklung

[1] Vgl. F. Arndt u. B. Eistert, B. 68, 200 (1935).
[2] Vgl. F. Arndt u. B. Eistert, B. 69, 1805 (1936).

ist dann beendet. Man kocht kurze Zeit, versetzt mit etwas Tierkohle, filtriert, destilliert das Methanol ab, löst den Rückstand in 90 ccm Alkohol und kocht zur Verseifung des entstandenen Esters mit 9 g Ätzkali in 30 ccm Wasser 1 Stunde am Rückfluß. Darauf wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in 250 ccm Wasser gelöst, mit etwas Tierkohle entfärbt und die alkalische Lösung mit Äther ausgeschüttelt, der 1,3 g eines Neutralkörpers aufnimmt. Die gelb verfärbte alkalische Lösung wird dann mit Salzsäure angesäuert; die ausfallende Säure krystallisiert auf Zusatz von wenig Äther. Sie wird abgesaugt und das Filtrat erschöpfend ausgeäthert. Das Rohprodukt (12,8 g vom Schmelzp. 125°) wird durch Umkrystallisieren aus 50 ccm Benzol auf den konstanten Schmelzp. 138—139° gebracht. Die Ausbeute beträgt nach Aufarbeitung der Mutterlauge 70 Proc. d. Th.

5,362 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. keine Abnahme): 14,375 mg CO_2, 2,750 mg H_2O. — 0,3834 g Subst. in 60 ccm Alkohol suspendiert: 10,30 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

$C_{23}H_{22}O_5$ (378,2)	Ber.	C 72,99	H 5,86	Äquiv. 377
	Gef.	„ 73,14	„ 5,74	„ 372.

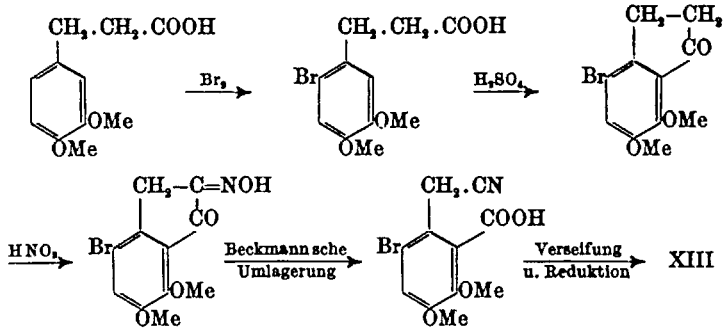
Über Derivate der 3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure;

von *Clemens Schöpf*, *Irmgard Jäckh-Tettweiler*, *Georg Mayer*, *Hertha Perrey-Fehrenbach* und *Ludwig Winterhalder*[1]).

Für die Darstellung von 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolinen, die im Benzylrest in 2-Stellung eine Carboxylgruppe tragen, benötigten wir Homophtalsäuren, die in 3- und 4-Stellung durch 2 Methoxy-, 2 Benzyloxy-gruppen und durch 1 Methoxy- und Benzyloxy-gruppe substituiert waren (vgl. V, XIII und XIV). Von diesen Säuren war bisher nur die *3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* [XIII; in der Literatur

[1]) Der Anteil der einzelnen Mitarbeiter geht aus dem Versuchsteil hervor, in dem bei den einzelnen Verbindungen jeweils der Anfangsbuchstabe des Namens des Mitarbeiters angegeben ist, der sie hergestellt hat.

als 3,4-Dimethoxy-homophtalsäure[1]) bezeichnet] bekannt, die von R. D. Haworth, I. B. Koepfli und W. H. Perkin jun.[2]) von der β-Veratryl-propionsäure aus auf dem durch die Formeln[3]) wiedergegebenen Weg gewonnen worden war.



An Stelle dieses umständlichen Verfahrens, das vom Veratrumaldehyd aus in 8 Stufen zum Ziele führt, haben wir einen einfacheren Weg ausgearbeitet, der von der *Opiansäure* (I), einem Abfallprodukt der Alkaloidindustrie, ausgeht, die in das Nitril der Mekonin-carbonsäure (II) und in diese selbst (III) verwandelt wird. Dann wird mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure zu IV entmethyliert und der Lactonring durch Jodwasserstoff und Phosphor aufreduziert, wodurch die *3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (V) gewonnen wird. Durch Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali wird weiter die gesuchte *3,4-Dimethoxyphenylessigsäure-2-carbonsäure* (XIII) erhalten.

Diese Säure haben wir noch auf einem zweiten, umständlicheren Weg erhalten, der gegenüber dem geschilderten praktisch nicht in Frage kommt, den wir aber deshalb doch auch beschritten haben, weil wir

[1]) Nach der im „Beilstein", 2. Aufl., IX, S. 857, Anm. 1 vorgeschlagenen Bezifferung wäre sie als 5,6-Dimethoxy-homophtalsäure zu bezeichnen. Die Substituenten im Benzolkern bekämen aber dann andere Ziffern, als die an gleicher Stelle stehenden Substituenten der 1-Benzyl-tetrahydro-isochinoline, die aus diesen Säuren dargestellt wurden. Um das zu vermeiden wählen wir für die Homophtalsäure die Bezeichnung Phenylessigsäure-2-carbonsäure.

[2]) Soc. 1927, 548.

[3]) In den Formeln bedeutet Me: $-CH_3$, Be: $-CH_2.C_6H_5$.

das dabei als Zwischenprodukt benötigte 6,7-Dimethoxy-hydrindon-1 (IX) für andere Zwecke brauchten. Man führt Opiansäure (I) durch Kondensation mit Malonsäure in die Mekoninessigsäure (VI) über, spaltet diese durch Erwärmen mit starker Natronlauge zur Zimtsäure VII in der Weise auf, wie sich die [Phtalidyl-(3)]-essigsäure zur Zimtsäure-o-carbonsäure aufspalten läßt[1]), hydriert die Doppelbindung (VIII) und schließt durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und anschließende Destillation den Ring zum 6,7-Dimethoxy-hydrindon-1 (IX). Dieses gibt mit Amylnitrit und Salzsäure die Isonitrosoverbindung X, die nach Beckmann umgelagert wird[2]). Die dabei entstehende 3,4-Dimethoxy-phenylacetonitril-2-carbonsäure (XI) braucht nicht rein dargestellt zu werden. Man kann vielmehr ohne weiteres das Rohprodukt der Umlagerung verseifen und erhält die gesuchte Säure XIII in guter Ausbeute.

Erwärmt man die Säure XIII in Eisessig vorsichtig mit 1 Mol. Jodwasserstoffsäure, so wird nur eine der beiden Methoxylgruppen verseift. Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß die in 3-Stellung stehende Methoxylgruppe, die unter dem Einfluß der Carboxylgruppe an C_2 steht, die leichter verseifbare ist, so daß also der in guter Ausbeute entstehenden Oxysäure die Konstitution XIV der *3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* zuzuschreiben ist. Damit stimmt überein, daß die Säure XIV wie Salicylsäure eine intensiv blaue Eisenchloridreaktion zeigt. Sicher bewiesen ist die Konstitution der Oxysäure XIV durch die von ihr ausgehende Synthese des N-Methyl-1-(2′-carboxy-3′-oxy-4′-methoxy-benzyl)-6-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins[3]), das durch Decarboxylierung in das durch die eindeutige, vom Isovanillin ausgehende Synthese in seiner Konstitution sichergestellte N-Methyl-1-(3′-oxy-4′-methoxy-benzyl)-6-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin[4]) übergeht.

Um nun die beabsichtigten Synthesen durchführen zu können, mußten die Säuren V, XIII und XIV in die 2-Methylester übergeführt und die Hydroxylgruppen in V und XIV

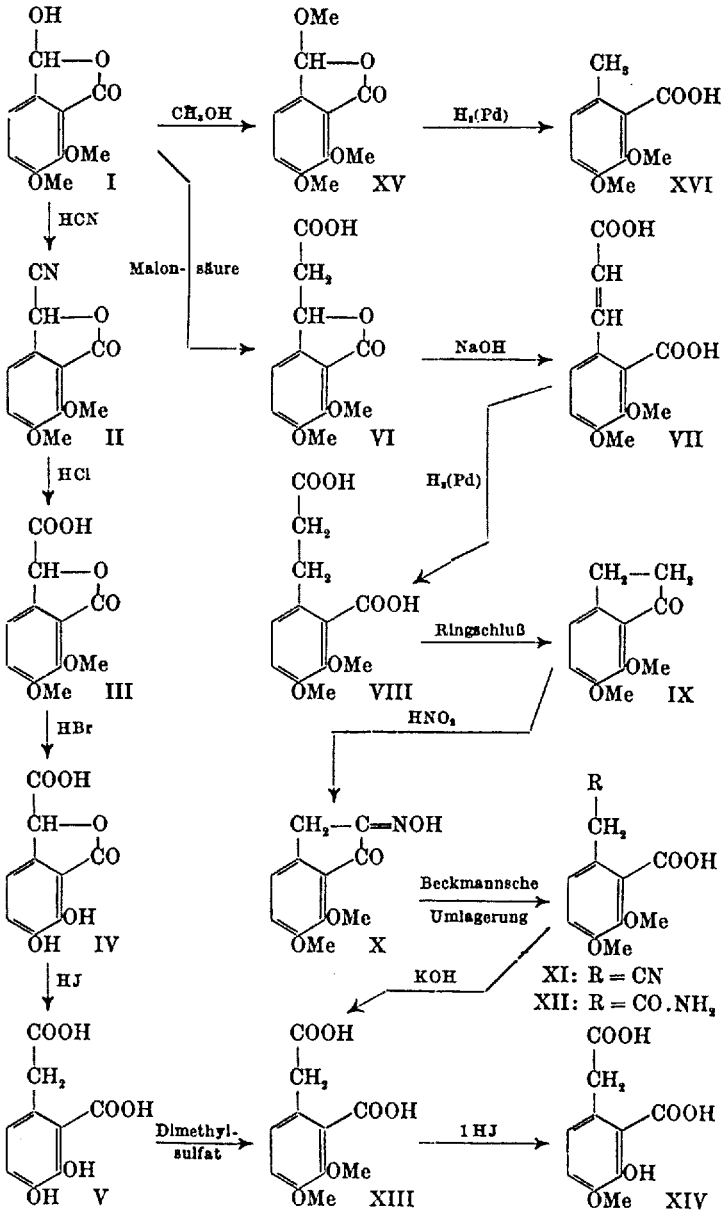
---

[1]) S. Gabriel u. A. Michael, B. **10**, 2203 (1877).

[2]) Vgl. die analoge Umlagerung des isomeren Isonitroso-5,6-dimethoxy-hydrindons-1; W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Soc. **91**, 1082 (1907).

[3]) Die Synthese soll später in anderem Zusammenhang veröffentlicht werden.

[4]) C. Schöpf, I. Jäckh u. H. Perrey, A. **497**, 59 (1932).


OH
CH—O
CO
OMe
OMe I
CH₃OH
OMe
CH—O
CO
OMe
OMe XV
H₂(Pd)
CH₂
COOH
OMe
OMe XVI
HCN
CN
CH—O
CO
OMe
OMe II
Malon-säure
COOH
CH₂
CH—O
CO
OMe
OMe VI
NaOH
COOH
CH
CH
COOH
OMe
OMe VII
HCl
COOH
CH—O
CO
OMe
OMe III
H₂(Pd)
COOH
CH₂
CH₂
COOH
OMe
OMe VIII
Ringschluß
CH₂—CH₂
CO
OMe
OMe IX
HBr
HNO₂
COOH
CH—O
CO
OH
OH IV
CH₂—C=NOH
CO
OMe
OMe X
Beckmannsche
Umlagerung
R
CH₂
COOH
OMe
OMe
XI: R = CN
XII: R = CO.NH₂
HJ
KOH
COOH
CH₂
COOH
OH
OH V
Dimethyl-
sulfat
COOH
CH₂
COOH
OMe
OMe XIII
1 HJ
COOH
CH₂
COOH
OH
OMe XIV

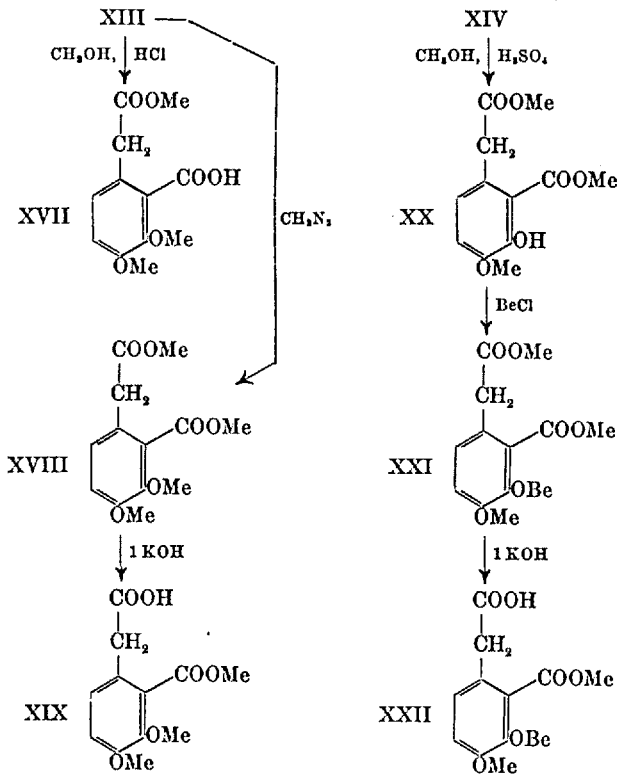
durch Benzylreste geschützt werden. Zu diesem Zweck wurden die Säuren V und XIV mit Methanol und Schwefelsäure in die Dimethylester XXIII und XX übergeführt, wobei wie bei der Veresterung der Homophtalsäure zuerst die 1-Monoester (vgl. XVII) entstehen; aus der Säure XIII wurde der Dimethylester XVIII mit Diazomethan erhalten. Anschließend wurden die Hydroxylgruppen in XXIII und XX mit Benzylchlorid benzyliert (XXIV und XXI). Verseift man nun die so gewonnenen Dimethylester XVIII, XXIV und XXI mit 1 Mol. Alkali, so wird wie bei dem Dimethylester der Homophtalsäure[1]) nur am Essigsäurerest verseift. Man erhält so die für die weiteren Synthesen benötigten Halbester, den *3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XIX), den *3,4-Dibenzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XXV) und den *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XXII). Daß in diesen Verbindungen tatsächlich das unmittelbar am Benzolkern gebundene Carboxyl verestert ist, folgt aus den damit durchgeführten Synthesen der entsprechend im Benzylrest substituierten 1-Benzyl-tetrahydro-isochinoline, bei denen die nicht veresterte Carboxylgruppe an der Bildung des Isochinolinrings teilnimmt und so als Carboxyl verschwindet. Spaltet man aus diesen 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolin-2'-carbonsäuren die noch darin vorhandene, in den Ausgangsverbindungen veresterte Carboxylgruppe ab, so entstehen wie in dem oben erwähnten Fall carboxylfreie 1-Benzyl-tetrahydro-isochinoline, die sich mit Präparaten identifizieren ließen, deren Konstitution durch eine eindeutige Synthese sichergestellt worden ist[2]). Durch die geschilderten Reaktionen sind die für unsere Synthesen benötigten Verbindungen XIX, XXII und XXV leicht zugänglich geworden.

Für die Gewinnung von XXII wurde noch ein anderer Weg versucht, der von der partiellen Benzylierung des 3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylesters (XXIII) ausgeht. Behandelt man diese Verbindung mit 1 Mol. Benzylchlorid in Alkohol bei Gegenwart von Kaliumcarbonat, so entsteht nebeneinander eine Reihe von Ver-

[1]) R. Wegscheider u. A. Glogau, M. 24, 948 (1903).

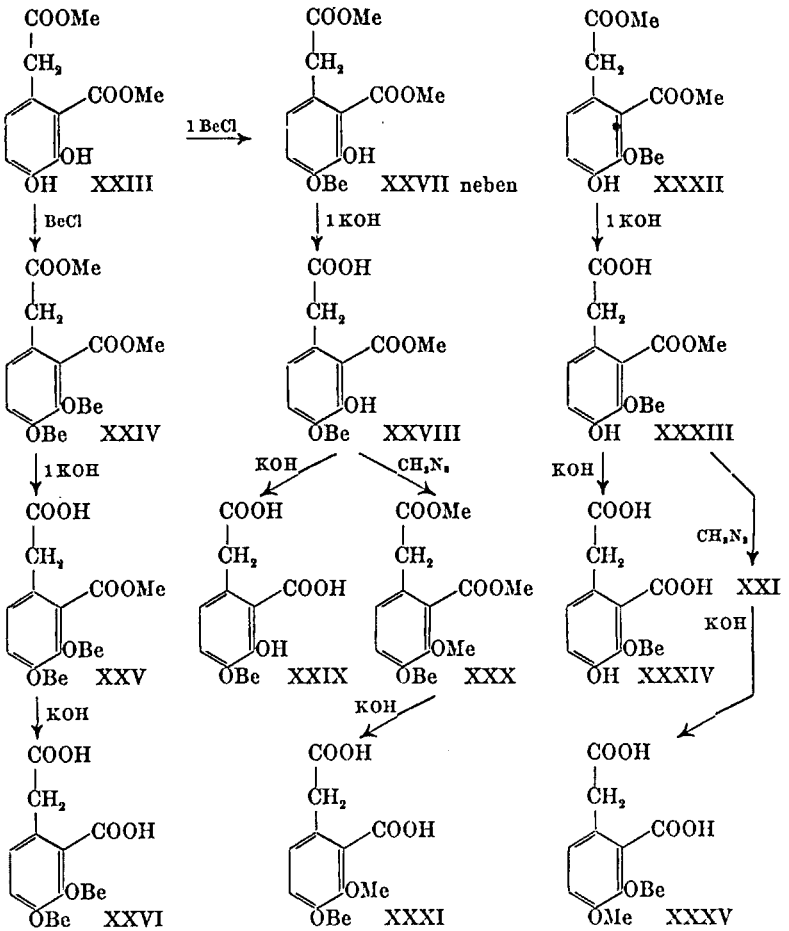
[2]) Diese Arbeiten werden später veröffentlicht.

bindungen, darunter die Dibenzylverbindung des angewandten Diesters (XXIV), die sich wegen ihrer Unlöslichkeit in Alkali leicht von den übrigen alkalilöslichen Reaktionsprodukten abtrennen läßt. Der Bildung dieses Dibenzyläthers entsprechend bleibt eine äquivalente Menge der Ausgangsverbinduug XXIII unverändert. Der Rest der Reaktionsprodukte besteht aus den zwei isomeren Monobenzyläthern des Diesters XXIII (XXVII und XXXII), die sich nach Verseifung zu den Halbestern XXVIII und XXXIII gut trennen lassen. Die in größerer Menge



entstehende Verbindung vom Schmelzp. 179—184° gibt wie Salicylsäure eine intensiv blaue Eisenchloridreaktion, dürfte also die Konstitution des *3 - Oxy - 4 - benzyloxy - phenylessigsäure - 2 - carbonsäuremethylesters* (XXVIII) haben; mit Alkali wird daraus die 3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure (XXIX) erhalten, die gleichfalls eine blaue Eisenchloridreaktion gibt. Die in geringerer Menge entstehende Verbindung, die bei 112—116° schmilzt, ist entsprechend der isomere

3-Benzyloxy-4-oxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester (XXXIII), der ebenso wie die daraus mit Alkali dargestellte 3-Benzyloxy-4-oxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure (XXXIV) in Alkohol mit Eisenchlorid keine Färbung, in Wasser nur eine ganz schwache Verfärbung gibt.



Schon durch diesen Unterschied in den Eisenchloridreaktionen ist die Konstitution der isomeren Monobenzyläther ausreichend gesichert. Mit voller Sicherheit geht sie daraus hervor, daß die Verbindung XXXIII, die keine Eisenchloridreaktion gibt, bei der Methylierung mit Diazomethan und anschließender Verseifung dieselbe 3-Methoxy-4-benzyloxy-

phenylessigsäure-2-carbonsäure (XXXV) liefert, die auch durch Abspaltung eines Methyls aus der 3,4-Dimethoxysäure (XIII → XIV), Veresterung zu XX, Benzylierung des freien Hydroxyls (XXI) und völlige Verseifung gewonnen worden war. Diese Verseifung geht über den Halbester XXII als Zwischenprodukt, dessen Konstitution aus den damit durchgeführten noch nicht veröffentlichten Synthesen eindeutig hervorgeht.

Da bei der partiellen Benzylierung des Diesters XXIII, einerlei ob sie mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat oder Benzylchlorid und Natriumalkoholat vorgenommen wird, der für unsere Synthesen allein interessierende 3-Benzyläther nie in guter Ausbeute entsteht, so besitzt dieser Weg für die Darstellung der gesuchten Verbindung XXII praktisch keine Bedeutung.

Einige weitere Umsetzungen, die wir mit den dargestellten Verbindungen vornahmen, gehen aus dem Versuchsteil hervor. Schließlich beschreiben wir dort auch noch einige im Zusammenhang mit den besprochenen Substanzen neu hergestellte Verbindungen, wie z. B. die *2,3-Dimethoxy-6-methyl-benzoesäure* (XVI), die sich aus dem Opiansäure-pseudomethylester XV durch katalytische Hydrierung glatt erhalten läßt, die *Normekoninessigsäure*, die aus der Mekoninessigsäure VI durch Entmethylierung mit Bromwasserstoffsäure entsteht, und die *3,4-Dimethoxy-phenylglyoxylsäure-2-carbonsäure*, die aus Mekonincarbonsäure (III) durch Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung erhalten wird.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und der Firma *C. H. Boehringer Sohn* in Ingelheim am Rhein für die Unterstützung der Arbeit; der eine von uns (W.) dankt ferner der *Justus Liebig-Gesellschaft* für ein Stipendium aus der I. G.-Chemikerhilfe, das ihm die Teilnahme an der Arbeit ermöglichte.

Beschreibung der Versuche.

1. Die Darstellung der 3,4-Dioxy-, 3,4-Dimethoxy-, und der 3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure.

1. Mekonin-carbonsäure (III) aus Opiansäure (I; W.)[1].

In die heftig gerührte, mit Eis gekühlte Lösung von 28,6 g Natriumcyanid in 70 ccm Wasser trägt man unter dem Abzug im Laufe

[1]) Nach P. Freundler, Bl. [4] 15, 465 (1914).

von höchstens 20 Minuten 105 g Opiansäure so ein, daß die Innentemperatur etwa 5—8° beträgt. Anschließend wird mit 55 ccm gekühlter konz. Salzsäure angesäuert, 2-mal ausgeäthert, der Äther verdampft und der Ätherrückstand (II) mit einer Mischung von 110 ccm konz. Salzsäure und 55 ccm Wasser 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Alle Operationen müssen möglichst rasch hintereinander durchgeführt werden. Man kühlt schließlich ab und trocknet die beim Erkalten ausgeschiedene Mekonin-carbonsäure (80 Proc. d. Th. vom Schmelzp. 152°) nach dem Absaugen i. V. der Wasserstrahlpumpe auf dem gut siedenden Wasserbad.

2. *3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (V; W.).

Zur Abspaltung der Methoxylgruppen werden 19,3 g trockne Mekonincarbonsäure mit 120 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure $1^1/_2$ Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man kühlt ab, saugt die auskrystallisierte Säure (IV) ab und krystallisiert aus etwa 80 ccm Wasser um. Feine Nadeln vom Schmelzp. 215° (Lit. 215°)[1]).

48,5 g dieser gut getrockneten Säure werden unter dem Abzug im Schliffkölbchen mit 37 ccm Jodwasserstoffsäure ($\bar{s} = 1{,}70$) und 9 g rotem Phosphor $2^1/_2$ Stunden im Ölbad auf 135° Badtemperatur erhitzt. Das Erhitzen darf nicht zu lange fortgesetzt werden, da sonst in größerem Umfang CO_2-Abspaltung eintritt. Man versetzt nun mit 330 ccm Wasser, kocht auf und filtriert vom Phosphor und von der auch in der Hitze in verdünnter Jodwasserstoffsäure sehr schwer löslichen 3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure ab. Im Filtrat befindet sich die noch unveränderte Säure IV. Die gewünschte Säure V wird aus dem Rückstand durch zweimaliges Auskochen mit je 330 ccm Wasser gewonnen. Sie krystallisiert beim Erkalten aus und wird beim Umkrystallisieren aus Wasser in sechseckigen Krystallen vom Schmelzp. 220° (Gelbfärbung ab 212°) erhalten. Die Ausbeute beträgt etwa 50—60 Proc. d. Th. Die Säure gibt mit Eisenchlorid in Wasser eine tiefblaue Färbung.

5,312 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 0,3 Proc.): 9,935 mg CO_2, 1,810 mg H_2O. — 0,1409 g Subst.: 13,60 ccm $^n/_{10}$ Alkali (Phenolpht.).

$C_9H_8O_6$ (212,0) Ber. C 50,94 H 3,77 Äquiv. 106
Gef. „ 51,01 „ 3,80 „ 104.

[1]) W. H. Perkin jun. u. V. M. Trikojus, Soc. 1926, 2925.

3. *Mekonin-essigsäure (VI) aus Opiansäure* (I; J.).

Die Darstellung der Mekoninessigsäure erfolgte nach den Angaben von C. Liebermann und S. Kleemann[1]); in unseren Versuchen mußten wir manchmal 15—24 Stunden am Wasserbad erhitzen, bis die Kohlensäureentwicklung beendet war.

4. *3,4-Dimethoxy-zimtsäure-2-carbonsäure* (VII; J.)[2]).

20 g Mekoninessigsäure werden mit 100 ccm 50-proc. Kalilauge in einer Porzellanschale auf dem lebhaft siedenden Wasserbad zur Trockne verdampft; der Rückstand wird wieder in 100 ccm Wasser gelöst und nochmals zur Trockne verdampft. Man nimmt dann in 200 ccm Wasser auf und fällt unter guter Kühlung durch 20-proc. Salzsäure die Zimtsäure aus, die beim Erwärmen mit der Salzsäure leicht wieder das Lakton, die Mekoninessigsäure, zurückbildet. Man saugt ab und krystallisiert aus Wasser um. Die Zimtsäure VII bildet feine Nadeln vom Schmelzp. 178—180°; die Ausbeute beträgt 80 Proc. d. Th.

0,0173 g Subst.: 6,76 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{12}H_{12}O_6$ (252,1) Ber. Äquiv. 126 Gef. Äquiv. 128.

5. *3,4-Dimethoxy-β-phenylpropionsäure-2-carbonsäure* (VIII; J.).

30 g der nach 4. erhaltenen Zimtsäure werden in der berechneten Menge 1,5 n-Sodalösung mit 3 g Palladium–Calciumcarbonat unter Wasserstoff geschüttelt. Es wird rasch die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Die nach dem Abfiltrieren des Katalysators mit Salzsäure ausgefällte hydrierte Säure läßt sich aus Wasser umkrystallisieren. Sie schmilzt bei 85° und enthält 2 Mol. Krystallwasser, die beim Trocknen im Exsiccator entweichen. Schmelzpunkt dann 125—127°.

0,0191 g Säure vom Schmelzp. 85°: 6,61 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{12}H_{14}O_6 + 2\ H_2O$ (290,1) Ber. Äquiv. 145 Gef. Äquiv. 145.

---

[1]) B. 19, 2290 (1886).

[2]) Vgl. die Darstellung der Zimtsäure-o-carbonsäure durch S. Gabriel u. A. Michael, B. 10, 2203 (1877).

0,0170 g Säure vom Schmelzp. 127°: 6,55 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,1) Ber. Äquiv. 127 Gef. Äquiv. 130.

Ist die Mekoninessigsäure nicht restlos durch die Behandlung mit Alkali zur Zimtsäure VII aufgespalten worden, so schmilzt diese zu niedrig und nimmt bei der katalytischen Hydrierung weniger als 1 Mol. Wasserstoff auf. Die entstandene Hydrozimtsäure (VIII) läßt sich aber leicht mit kaltem Essigester von der unveränderten Mekoninessigsäure trennen, die in Essigester sehr schwer löslich ist (E. Stein).

6. *6,7-Dimethoxy-hydrindon-1* (IX; J.).

50 g der nach 5. gewonnenen Säure werden mit 100 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stunden am Steigrohr zum Sieden erhitzt, die gebildete Essigsäure und das überschüssige Essigsäureanhydrid wird im Ölbad abdestilliert und der letzte Rest i. V. entfernt. Dann steigert man die Ölbadtemperatur vorsichtig auf 200°, wobei man das Vakuum beläßt. Dabei tritt unter lebhafter Kohlensäureentwicklung Ringschluß ein. Man destilliert anschließend das gebildete 6,7-Dimethoxy-hydrindon-1 bei 186—190° und 20 mm über, nimmt das Destillat in Äther auf und entfernt durch Ausschütteln mit Alkali und Waschen mit Wasser geringe Mengen saurer Verunreinigungen. Nach dem Abdestillieren des Äthers krystallisiert die Verbindung in noch schwach gelblich verfärbten Nadeln vom Schmelzp. 40—43°. Die Ausbeute beträgt 21 g (64 Proc. d. Th.). Durch nochmalige Destillation kann die Verbindung rein weiß erhalten werden.

Das *Semicarbazon* krystallisiert beim Zusammengeben einer Lösung von 0,5 g IX mit einer heißen alkoholischen Lösung von 0,3 g Semicarbazid-chlorhydrat und 0,4 g Natriumacetat aus und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 217—219° (Zers., Sintern ab 214°).

5,088, 3,533 mg Subst. verloren bei 100° i. Hochv. 0,359, 0,222 mg.

$C_{12}H_{15}O_3N_3 + H_2O$ (267,1) Ber. H_2O 6,74 Gef. H_2O 7,06; 6,28.

4,729 mg getr. Subst.: 10,065 mg CO_2, 2,560 mg H_2O. — 3,311 mg getr. Subst.: 0,489 ccm N_2 (22,5°, 753 mm).

$C_{12}H_{15}O_3N_3$ (249,1)	Ber.	C 57,80	H 6,07	N 16,87
	Gef.	„ 58,05	„ 6,06	„ 16,90.

7. *2-Isonitroso-6,7-dimethoxy-hydrindon-1* (X; J.)[1]).

50 g 6,7-Dimethoxy-hydrindon-1 werden in 100 ccm trocknem Methanol gelöst, 25 ccm konz. Salzsäure unter Eiskühlung und dann 75 g Amylnitrit auf einmal hinzugegeben. Man nimmt dann aus dem Eis heraus und läßt bei Zimmertemperatur stehen; das Gemisch erwärmt sich und die Isonitrosoverbindung scheidet sich krystallin aus. Man erwärmt anschließend noch 1 Stunde auf 50° im Wasserbad, kühlt ab und erhält durch Absaugen 43 g Isonitrosoverbindung (75 Proc. d. Th.), die roh bei 208—210° (Dunkelfärbung ab 187°), nach dem Umkrystallisieren aus Methanol konstant bei 209—211° schmilzt.

4,765 mg Subst. (bei 50° i. Hochv. Abnahme 0,3 Proc.): 10,420 mg CO_2, 2,160 mg H_2O.

$C_{11}H_{11}O_4N$ (221,1) Ber. C 59,70 H 5,02 Gef. C 59,64 H 5,07.

8. *3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XIII; J., P.)[2]).

a) Aus 6,7-Dimethoxy-hydrindon-1 (IX). 10 g der nach 7. gewonnenen rohen Isonitrosoverbindung werden in 70 ccm trocknem Äther suspendiert und unter dauernder Eiskühlung im Laufe von $^1/_2$ Stunde 33 g Phosphorpentachlorid eingetragen, wobei allmählich Lösung unter tiefer Rotfärbung eintritt. Man läßt $^1/_2$ Stunde im Eis stehen, gießt auf Eis, schüttelt durch und trennt die Ätherschicht ab. Nach dem Waschen mit Wasser und Entfärben mit Tierkohle wird die feuchte Ätherlösung i. V. rasch eingedampft, der ölige Rückstand mit Wasser angerieben, wobei Krystallisation eintritt und nach dem Trocknen aus Benzol umkrystallisiert. Das Nitril XI schmilzt bei 104—108°.

4,669 mg Subst. (bei 70° i. Hochv. Abnahme 4,7 Proc.): 10,170 mg CO_2, 2,100 mg H_2O.

$C_{11}H_{11}O_4N$ (221,1) Ber. C 59,70 H 5,01 Gef. C 59,41 H 5,03.

---

[1]) Vgl. S. Gabriel u. R. Stelzner, B. 29, 2604 (1896); W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Soc. 91, 1082 (1907).

[2]) Vgl. W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, a. a. O.

Bei weniger vorsichtigem Arbeiten wird an Stelle des Nitrils das entsprechende *Säureamid* (XII) erhalten. Es krystallisiert ebenfalls beim Anreiben mit Wasser, schmilzt roh bei 153—157° (unscharf, Sintern ab 145°; offenbar noch Gemisch mit Nitril), und läßt sich durch Lösen in heißem Essigester unter Zusatz von etwas Alkohol und Zugabe von Petroläther schließlich in Nadeln vom konstanten Schmelzpunkt 176—178° erhalten.

4,964 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. keine Abnahme): 10,040 mg CO_2, 2,470 mg H_2O. — 3,452, 3,213 mg Subst.: 0,172, 0,165 ccm N_2 (23,5, 22°; 754, 757 mm).

$C_{11}H_{13}O_5N$ (239,1)	Ber.	C 55,21	H 5,48	N 6,00
	Gef.	„ 55,16	„ 5,56	„ 5,70, 5,92.

Zur Darstellung der 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure (XIII) ist es nicht nötig, das Nitril (XI) oder Säureamid (XII) zu isolieren. Man kocht vielmehr 5 g des Ätherrückstands von der Beckmannschen Umlagerung mit 15 g Kaliumhydroxyd in 75 ccm Wasser so lange, bis kein Ammoniak mehr entweicht, säuert mit Salzsäure an und extrahiert 24 Stunden im Flüssigkeitsextraktionsapparat mit Äther. Aus dem mit Tierkohle entfärbten Ätherauszug krystallisieren beim Verdampfen 4,6 g (90 Proc. d. Th.) der gewünschten Säure, die roh bei 114—117° (Sintern ab 108°), nach dem Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther konstant bei 115—117° schmilzt[1]).

4,943 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. keine Abnahme): 9,995 mg CO_2, 2,200 mg H_2O. — 0,0146 g Subst.: 5,99 ccm $^n/_{50}$ Alkali.

$C_{11}H_{12}O_6$ (240,1)	Ber.	C 54,98	H 5,04	Äquiv. 120
	Gef.	„ 55,15	„ 4,98	„ 122.

b) *Aus 3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (V; W.; M.). 106 g der nach 2. gewonnenen rohen Dioxysäure V werden in einem mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter versehenen Kolben in 294 ccm Dimethylsulfat aufgeschlämmt. Man gibt dann unter gutem Rühren und nach Eintreten der Reaktion unter äußerer Kühlung 580 ccm 12 n-Natronlauge so langsam zu, daß die Temperatur im Kolben etwa 40° beträgt. Dann wird zur Verseifung des an die Carboxylgruppen getretenen Methyls noch 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich viel

[1]) R. D. Haworth, I. B. Koepfli und W. H. Perkin jun. beschreiben Soc. 1927, 551 die Substanz als Öl. Der Schmelzpunkt des von ihnen krystallisiert erhaltenen Anhydrids stimmt mit dem Schmelzpunkt des Anhydrids unserer Säure überein.

Natriumsulfat aus, das abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen wird. Das Filtrat wird nun mit viel überschüssiger Schwefelsäure angesäuert, so daß alles Natriumsulfat in Bisulfat übergeht und beim Ausäthern kein Natriumsulfat mehr ausfällt. Wegen der hohen Salzkonzentration genügt 2-maliges Ausschütteln mit Äther. Die Ätherlösung darf nicht mehr mit Wasser gewaschen werden; man trocknet vielmehr mit Natriumsulfat und erhält nach dem Abdampfen des Äthers ein Öl, das beim Anreiben zu Krystallen vom Schmelzp. 108—112° erstarrt, die mit der nach a) dargestellten Säure keine Depression geben und zur Weiterverarbeitung genügend rein sind. Die Ausbeute beträgt 115 g (96 Proc. d. Th.).

9. *3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XIV; M.; P.).

Die Lösung von 28,8 g nach 8. b) dargestellter 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure in 90 ccm Eisessig wird mit 16,8 ccm 57-proc. Jodwasserstoffsäure versetzt und im Schliffkolben vorsichtig über freier Flamme erhitzt, bis eine deutliche Methyljodid-entwicklung sichtbar wird. Man steigert dann die Temperatur im Laufe von $^1/_2$ Stunde bis zum Sieden und hält noch $^1/_2$ Stunde im Sieden. Dabei scheidet sich die gewünschte Säure krystallin ab. Nach dem Erkalten erhält man durch Absaugen und Waschen mit wenig Eisessig 20,8 g der Säure XIV vom Schmelzp. 208—210° (Sintern ab 190°). Das Filtrat wird noch einmal $^1/_4$ Stunde zum Sieden erhitzt und dann i. V. auf etwa $^1/_5$ eingeengt, wobei sich noch einmal 2,2 g vom Schmelzp. 206—209° (Sintern ab 190°) ausscheiden, so daß die Gesamtausbeute 85 Proc. d. Th. erreicht. Die Säure krystallisiert aus Wasser in Prismen vom konstanten Schmelzp. 209—210° (unter Aufschäumen, Sintern ab 190°) und zeigt in Wasser eine blauviolette Eisenchloridreaktion.

4,570 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 0,2 Proc.): 8,800 mg CO_2, 1,820 mg H_2O. — 0,02107, 0,01648 g Subst.: 5,566, 4,234 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat (Methoxylbestimmung nach Zeisel-Vieböck).

$C_{10}H_{10}O_6$ (226,1)	Ber. C 53,09	H 4,46	OCH_3 13,71	
	Gef. „ 52,99	„ 4,46	„ 13,66, 13,29.	

Das bei der Reaktion entstehende Methyljodid kann größtenteils gewonnen werden. Der Versuch läßt sich auch mit der 10-fachen Menge mit gleicher Ausbeute durchführen.

Behandelt man eine Suspension der Säure XIV in Methanol mit Diazomethan in Äther, so erhält man neben einem in Äther schwer löslichen Produkt vom Schmelzp. 198—203°, das in kaltem Alkali unlöslich ist und keine Eisenchloridreaktion gibt, in 70-proc. Ausbeute den öligen Dimethylester XVIII, der beim Verseifen mit überschüssigem Alkali die Säure XIII liefert (Schmelzpunkt, Mischprobe).

Äthyliert man 4,6 g der Säure XIV in 20 ccm absolutem Alkohol durch 48-stündiges Stehen mit überschüssigem Diazoäthan in Äther, schüttelt mit verdünnter Natronlauge durch und verdampft den Äther, so erhält man ein Öl, das in 15 ccm Alkohol mit 55 ccm 2 n-Natronlauge $1^1/_2$ Stunden gekocht nach dem Abdampfen des Alkohols, Ansäuern und Ausäthern in quantitativer Ausbeute die *3-Äthoxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (analog XXXV; $-C_2H_5$ statt $-CH_2.C_6H_5$) liefert. Die Säure kommt aus Essigester–Petroläther (2 : 1) mit dem Schmelzp. 135—140° heraus.

5,139 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. Abnahme 1,9 Proc.): 10,630 mg CO_2, 2,540 mg H_2O.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,1) Ber. C 56,67 H 5,55 Gef. C 56,41 H 5,53.

II. Die Dimethylester der 3,4-Dioxy-, 3-Oxy-4-methoxy- und der 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure und die Überführung der beiden ersten Verbindungen in die Benzyläther.

1. *3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylester* (XXIII; J.).

10 g Dioxysäure V werden mit einem Gemisch von 100 ccm trocknem Methanol und 10 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Man destilliert dann das Methanol auf dem Wasserbad ab, versetzt den Rückstand mit einer Aufschlämmung von Natriumbicarbonat in Wasser und äthert aus. Aus dem Äther erhält man 75 Proc. d. Th. des gesuchten *Dimethylesters* XXIII, der roh bei 131—133° (Sintern ab 128°), nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther konstant bei 135—136° schmilzt.

3,778 mg Subst.: 7,650 mg CO_2, 1,740 mg H_2O. — 0,01225 g Subst.: 6,10 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat.

$C_{11}H_{12}O_6$ (240,1)	Ber.	C 54,98	H 5,04	OCH_3 25,84
	Gef.	„ 55,22	„ 5,15	„ 25,39.

Durch Ansäuern der bicarbonatalkalischen Lösung und erschöpfendes Ausäthern werden 20 Proc. d. Th. *3,4-Dioxy-phenylessigsäure-methylester-2-carbonsäure* erhalten, die roh bei 186—187°, nach dem Umkrystallisieren aus 50-proc. Alkohol konstant bei 196—198° schmilzt.

4,851 mg Subst.: 9,460 mg CO_2, 2,000 mg H_2O. — 0,01666 g Subst.: 4,31 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat. — 0,01974, 0,02103 g Subst.: 4,65, 5,00 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{10}H_{10}O_6$ (226,1)

Ber.	C 53,08	H 4,46	OCH_3 13,72	Aquiv. 226
Gef.	„ 53,19	„ 4,61	„ 13,20	„ 212, 210.

Der Halbester kann durch nochmalige Veresterung mit Methanol–Schwefelsäure größtenteils wieder in den Dimethylester verwandelt werden.

2. *3,4-Dibenzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylester* (XXIV; J.).

Zur Benzylierung von XXIII werden 80 g des nach 1. dargestellten Dimethylesters in 300 ccm trocknem Methanol mit 85 g Benzylchlorid und 46 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat 5 Stunden im Wasserbad am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wird das Methanol am Wasserbad abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, zur Vermeidung von Emulsionsbildung beim anschließenden Ausäthern mit Salzsäure gerade angesäuert, ausgeäthert, die Ätherlösung 3-mal mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Der Ätherrückstand ist ein Öl (80 Proc. d. Th.), das zur Entfernung geringer Mengen von Benzylchlorid kurze Zeit i. V. im Ölbad auf 140° erwärmt wird.

3. *3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylester* (XX; P.).

Die Darstellung dieses Esters erfolgt in der gleichen Weise wie die des unter 1. beschriebenen Esters. Der ölige Ätherrückstand krystallisiert beim Anreiben; aus Methanol läßt sich der Dimethylester umkrystallisieren. Schmelzp. 96—101°; blauviolette Eisenchloridreaktion.

4,721 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. Abnahme 3,8 Proc.): 9,800 mg CO_2, 2,340 mg H_2O.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,1) Ber. C 56,67 H 5,55 Gef. C 56,61 H 5,54.

Aus der Bicarbonatlösung läßt sich der Rest der eingesetzten Substanz durch Ansäuern und Ausäthern gewinnen. Aus verdünntem Methanol erhält man Krystalle vom unscharfen Schmelzp. 103—112°, die eine blauviolette Eisenchloridreaktion geben und wohl größtenteils aus der 3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäuremethylester-2-carbonsäure bestehen dürften. Nach der Analyse war die Verbindung aber noch nicht rein.

4. *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylester* (XXI; P.).

Eine Suspension von 35,6 g Dimethylester XX in 280 ccm Methanol wird mit 9,7 g trocknem Kaliumcarbonat und 17,0 g Benzylchlorid 7 Stunden im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter 2. angegeben. Man erhält 86 Proc. d. Th. des Dimethylesters XXI, der aus Methanol in Prismen vom Schmelzp. 60—65° krystallisiert.

4,878 mg Subst.: 11,795 mg CO_2, 2,620 mg H_2O. — 0,03384, 0,03943 g Subst.: 17,35, 20,43 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat.

$C_{19}H_{20}O_6$ (344,2)	Ber.	C 66,25	H 5,86	OCH_3 27,02
	Gef.	„ 65,94	„ 6,01	„ 26,79, 26,52.

5. *3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylester* (XVIII; J.).

In eine Lösung von 5 g der Säure XIII in 60 ccm Äther wird eine ätherische Diazomethanlösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff destilliert. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur schüttelt man mit Bicarbonatlösung durch, trocknet und destilliert den Ätherrückstand i. V.; Siedepunkt 203—205°/15 mm.

Beim kurzen Stehen einer Lösung der Säure XIII in methanolischer Salzsäure wird wie bei der Homophtalsäure[1]) nur das sterisch nicht gehinderte Carboxyl verestert. Man löst 2 g der Säure XIII in 20 ccm trocknem Methanol, fügt 2 ccm mit Salzsäuregas gesättigtes Methanol hinzu, läßt 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, gießt in viel Wasser und äthert aus. Aus dem Äther werden 2,0 g *3,4-Dimethoxy-phenylessigsäuremethylester-2-carbonsäure* (XVII) gewonnen, die roh bei 105—108°, nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther bei 110—112° schmelzen.

0,01513 g Subst.: 10,6 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat. — 0,01920, 0,02212 g Subst.: 3,89, 4,49 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,1)	Ber.	OCH_3 36,64	Äquiv. 254
	Gef.	„ 36,23	„ 247, 246.

[1]) R. Wegscheider u. A. Glogau, M. 24, 939 (1903).

III. Die 2-Methylester der 3,4-Dimethoxy-, 3,4-Dibenzyloxy- und 3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure.

Die in der Überschrift genannten Halbester werden alle durch Verseifen der im Abschnitt II beschriebenen Dimethylester mit 1 Äquivalent Alkali erhalten. Man löst oder suspendiert den Dimethylester in Methanol, fügt 1 Mol. Kaliumhydroxyd in Methanol gelöst hinzu, so daß das Gesamtvolumen das 4—6-fache des angewandten Dimethylesters beträgt, kocht $6^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbad, dampft das Methanol ab, äthert nach Zusatz von etwas Sodalösung zuerst alkalisch aus, säuert mit Salzsäure an und äthert den ausfallenden Halbester erschöpfend aus[1]). Die Ausbeute beträgt etwa 90 Proc. d. Th.

Der *3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XIX; J.) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Benzol–Petroläther bei 83—85° (Sintern ab 75°).

0,01761 g Subst.: 12,4 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat. — 0,01550, 0,01912 g Subst.: 3,11, 3,87 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,1)	Ber.	OCH_3 36,64		Äquiv. 254	
	Gef.	„ 36,41		„	249, 247.

Der *3,4-Dibenzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XXV; J.) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther bei 100—102°.

4,798 mg Subst.: 12,510 mg CO_2, 2,320 mg H_2O. — 0,01437 g Subst.: 2,18 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat.

$C_{24}H_{22}O_6$ (406,2)	Ber.	C 70,90	H 5,46	OCH_3	7,64
	Gef.	„ 71,11	„ 5,41	„	7,84.

Der *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XXII; P.) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther bei 85—87°.

4,504 mg Subst.: 10,815 mg CO_2, 2,140 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_6$ (330,1) Ber. C 65,45 H 5,49 Gef. C 65,49 H 5,32.

---

[1]) Vgl. R. Wegscheider u. A. Glogau, M. 24, 948 (1903).

Durch 12-stündiges Kochen mit einem Überschuß an 1 n-Alkali wird XXII zur *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXXV; P.) verseift, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther bei 128—131° schmilzt.

3,472 mg Subst.: 2,575 mg AgJ.

$C_{17}H_{16}O_6$ (316,1) Ber. OCH_3 9,81 Gef. OCH_3 9,79.

IV. Die partielle Benzylierung des Dimethylesters der 3,4-Dioxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure (XXIII; P.).

a) 24,0 g des Dimethylesters XXIII werden in 200 ccm trocknem Methanol mit 6,9 g frisch geglühtem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat und 12,6 g Benzylchlorid 12 Stunden im Wasserbad am Rückflußkühler gekocht. Man dampft dann das Methanol ab, säuert den Rückstand unter Kühlung an und äthert erschöpfend aus.

Die Ätherlösung wird zuerst mit kalter Sodalösung ausgeschüttelt, aus der durch Ansäuern und Ausäthern 2,8 g unveränderter Dimethylester XXIII gewonnen werden. Die Ätherlösung enthält nun noch die Dimethylester der 1-fach und 2-fach benzylierten Säure V. Man schüttelt mit verdünnter Natronlauge aus, die die 1-fach benzylierten Dimethylester aufnimmt und erhält nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers 7,1 g eines neutralen Öls, das den *Dimethylester der 3,4-Dibenzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXIV) darstellt. Er wird durch 10-stündiges Kochen mit der berechneten Menge 1 n-Kalilauge zur *3,4-Dibenzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXVI) verseift, die beim Ansäuern auskrystallisiert und nach dem Umkrystallisieren aus Essigester–Petroläther schräg abgeschnittene Prismen vom Schmelzpunkt 160—166° bildet.

4,750 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. keine Abnahme): 12,280 mg CO_2, 2,170 mg H_2O.

$C_{23}H_{20}O_6$ (392,2) Ber. C 70,38 H 5,14 Gef. C 70,51 H 5,11.

Die in der Natronlauge gelösten Dimethylester der 1-fach benzylierten Säure V werden, wie die weitere Aufarbeitung zeigt, bereits bei ganz kurzem Stehen in der alkalischen Lösung zu den 2-Monomethylestern verseift. Zu ihrer Gewinnung säuert man die alkalische Lösung unter wenig Äther an, wobei sich eine in Wasser und Äther sehr schwer lösliche Substanz in Krystallen abscheidet (8,7 g), die nach dem Umkrystallisieren aus Methanol lange Nadeln vom Schmelzpunkt 179—184° bildet. Sie gibt eine blaue Eisenchloridreaktion, ist in Bicarbonat leicht löslich und titriert sich als 1-basische Säure. Es

liegt der *3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XXVIII) vor.

4,968 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 2,5 Proc.): 11,790 mg CO_2, 2,310 mg H_2O. — 0,01604 g getr. Subst.: 3,06 ccm Thiosulfat ($\log f = 0{,}9940 - 1$; Methoxylbestimmung nach Zeisel-Vieböck). — 0,02758 g Subst.: 4,36 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{17}H_{16}O_6$ (316,1)	Ber. C 64,53	H 5,10	OCH_3 9,80	Äquiv. 316
	Gef. „ 64,72	„ 5,20	„ 9,72	„ 316.

Durch 8-stündiges Kochen mit etwas mehr als 3 Äquiv. n-Kalilauge wird der Ester zur *3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXIX) verseift, die aus 50-proc. Alkohol in quadratischen Blättchen vom Schmelzp. 186—188° krystallisiert.

4,540 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 0,8 Proc.): 10,600 mg CO_2, 1,980 mg H_2O.

$C_{16}H_{14}O_6$ (302,1) Ber. C 63,55 H 4,67 Gef. C 63,67 H 4,88.

Die Methylierung des 3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylesters (XXVIII) mit Diazomethan führt eigenartigerweise zu mindestens 2 Verbindungen[1]). 2,4 g der Substanz XXVIII werden in Methanol aufgeschlämmt 2 Tage mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Man schüttelt dann mit wenig Bicarbonatlösung durch, trocknet mit Natriumsulfat und erhält durch Abdampfen des Äthers ein Öl, aus dem beim Anreiben mit wenig absolutem Äther eine geringe Menge einer krystallisierten Substanz vom Rohschmelzp. 130—138° erhalten wird, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 138—143° schmilzt. Die Substanz gibt im Gegensatz zum Ausgangsmaterial keine Eisenchloridreaktion mehr, entspricht aber in der Analyse nicht dem erwarteten Dimethylester der 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure, sondern steht in der Zusammensetzung dem Ausgangsmaterial noch sehr nahe. Ihre chemische Natur ist noch ungeklärt.

Die Äthermutterlauge hinterläßt beim Verdampfen ein Öl, dem Formel XXX zukommen muß, weil es beim 12-stündigen Kochen mit etwas mehr als der berechneten Menge n-Kalilauge in die *3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXXI) übergeht, die beim Ansäuern der alkalischen Lösung ausfällt, in Äther aufgenommen und schließlich aus Methyläthylketon-Petroläther umkrystallisiert wird. Nadeln vom Schmelzp. 177—179°.

3,517 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. keine Abnahme): 2,750 mg AgJ.

$C_{17}H_{16}O_6$ (316,1) Ber. OCH_3 9,80 Gef. OCH_3 10,33.

[1]) Vgl. die Methylierung der 3-Oxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure mit Diazomethan, wobei gleichfalls ein in Äther schwer lösliches Nebenprodukt beobachtet wird.

Die ätherische Mutterlauge, aus der der 3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester (XXVIII) auskrystallisiert war, hinterläßt beim Eindampfen ein Öl, das mit dem vereinigt wird, das sich durch erschöpfendes Ausäthern der angesäuerten wäßrigen Lösung gewinnen läßt. Man nimmt das Öl nochmals in wenig absolutem Äther auf, wobei sich beim Stehen noch eine geringe Menge von XXVIII krystallisiert ausscheidet, und gewinnt schließlich aus dem Äther durch fraktioniertes Ausziehen mit Natriumbicarbonatlösung, Ansäuern und Ausäthern der einzelnen Fraktionen aus den Mittelfraktionen den *3-Benzyloxy-4-oxy-phenylessigsäure-2-carbonsäuremethylester* (XXXIII), der aus Essigester–Petroläther in quadratischen Krystallen vom Schmelzpunkt 112—116° herauskommt. Er gibt im Gegensatz zu dem Isomeren XXVIII keine Eisenchloridreaktion.

4,719 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. Abnahme 0,4 Proc.): 11,215 mg CO_2, 2,180 mg H_2O. — 0,02636, 0,02540 g Subst.: 5,07, 4,87 ccm Thiosulfat ($\log f = 0{,}9940 - 1$; Methoxylbestimmungen nach Zeisel-Vieböck).

$C_{17}H_{16}O_6$ (316,1)	Ber. C 64,53	H 5,10	OCH_3 9,80	
	Gef. „ 64,80	„ 5,16	„ 9,80, 9,77.	

Durch 8-stündiges Kochen mit überschüssiger n-Kalilauge wird der Ester zur *3-Benzyloxy-4-oxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXXIV) verseift, die aus Essigester–Petroläther mit dem Schmelzp. 160—163° herauskommt.

4,551 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. Abnahme 0,2 Proc.): 10,600 mg CO_2, 1,940 mg H_2O.

$C_{16}H_{14}O_6$ (302,1) Ber. C 63,55 H 4,67 Gef. 63,82 H 4,77.

Läßt man den Halbester XXXIII in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung stehen, dampft ab und verseift das erhaltene Öl durch Kochen mit n-Kalilauge, so erhält man die *3-Benzyloxy-4-methoxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure* (XXXV) vom Schmelzp. 128—131°, die sich durch die Mischprobe als identisch mit der aus der Säure XIV über XX, XXI und XXII dargestellten Verbindung erweist.

b) In einem zweiten Versuch wurde der Diester XXIII mit Benzylchlorid und Natriummethylat benzyliert.

Die Lösung von 2,4 g Diester XXIII in 23 ccm 1-proc. Natriummethylatlösung wird mit 1 Mol. (1,26 g) Benzylchlorid 9 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Man destilliert dann das Methanol ab, nimmt mit Äther auf, schüttelt die Ätherlösung mit eiskalter Sodalösung durch, trocknet und verdampft. Aus dem öligen Rückstand (2,3 g) werden durch Anreiben mit wenig Äther 0,5 g einer krystallisierten Substanz gewonnen, die aus Essigester–Petroläther umkrystallisiert bei

90—95° schmilzt. Die Analyse, die Unlöslichkeit in Soda und die intensiv blaue Eisenchloridreaktion der Substanz zeigen, daß der *3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure-dimethylester* XXVII vorliegen muß.

4,869 mg Subst. (bei 50° i. Hochv. Abnahme 0,6 Proc.): 11,655 mg CO_2, 2,410 mg H_2O. — 0,01938 g Subst.: 7,11 ccm Thiosulfat ($\log f$ || 0,99396 − 1).

$C_{18}H_{18}O_6$ (330,1)	Ber.	C 65,42	H 5,49	OCH_3 18,78
	Gef.	„ 65,28	„ 5,54	„ 18,70.

Der Beweis für die Konstitution der isolierten Verbindung wurde durch Verseifen zur oben beschriebenen 3-Oxy-4-benzyloxy-phenylessigsäure-2-carbonsäure (XXIX) erbracht.

0,35 g Substanz wurden mit einer Lösung von 0,18 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, gut ausgeäthert, der Äther getrocknet, mit etwas Tierkohle entfärbt und verdampft. Der Rückstand (0,27 g = 85 Proc. d. Th.) schmolz noch unscharf bei 169—171° (Sintern ab 166°); die Ausgangssubstanz war demnach offenbar nicht ganz einheitlich. Durch Umkrystallisieren zuerst aus Essigester-Petroläther, dann aus 50-proc. Alkohol wurden schließlich 54 Proc. der theoretischen Menge an der Säure XXIX erhalten, die bei 186—187° (Sintern ab 176°) unter Aufschäumen schmolz und mit der oben beschriebenen Verbindung vom gleichen Schmelzpunkt und gleicher Krystallform keine Depression gab.

V. Anhang.

1. *2,3-Dimethoxy-6-methyl-benzoesäure* (XVI; W.).

35 g Opiansäure-pseudomethylester (XV)[1]) werden in 350 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol suspendiert, mit 20 ccm 2-proc. Palladiumchlorürlösung und 2 g Tierkohle versetzt und bei 50—55° unter Wasserstoff geschüttelt. Da die Hydrierung nach Aufnahme von etwas mehr als 1 Mol. Wasserstoff stockte, wurden dann nochmals 15 ccm Palladiumchlorürlösung hinzugegeben. Im ganzen wurden statt der berechneten 7000 ccm 6500 ccm Wasserstoff aufgenommen. Man dampft i. V. ein, nimmt in Äther auf, entzieht dem Äther die entstandene Säure durch Ausschütteln mit Bicarbonatlösung, säuert wieder an und erhält

[1]) Dargestellt nach R. Wegscheider, M. 13, 257 (1892); vgl. C. Liebermann u. S. Kleemann, B. 20, 882 (1887).

durch Ausäthern 70 Proc. d. Th. rohe Säure (XVI), die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol–Petroläther bei 95—96° schmilzt.

5,110 mg bei 40° i. Hochv. getr. Subst.: 11,420 mg CO_2, 2,820 mg H_2O. — 0,204 g Subst.: 5,09 ccm $^n/_{50}$-Alkali.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,1)	Ber.	C 61,19	H 6,17	Äquiv. 196
	Gef.	„ 60,95	„ 6,18	„ 200.

Der Rest der bei der Hydrierung eingesetzten Substanz wird als Mekonin vom Schmelzp. 102° aus der mit Bicarbonat ausgeschüttelten Ätherlösung beim Eindampfen erhalten.

Mit Diazomethan wurde die 2,3-Dimethoxy-6-methyl-benzoesäure in den Methylester übergeführt, der bei 156—157°/17 mm destilliert. Beim Stehen krystallisiert er langsam durch; Schmelzp. etwa 30°.

2. *Normekonin-essigsäure*
(analog VI; zweimal OH statt OMe; P.).

1 g Mekonin-essigsäure wird mit 10 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure $^3/_4$ Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung verfärbt sich etwas; nach $^3/_4$ Stunden beginnt sich spurenweise Kohlensäure abzuspalten. Nach dem Abkühlen krystallisiert die Normekonin-essigsäure aus, die aus Wasser mit 1 Mol. Krystallwasser mit dem Schmelzpunkt 228—229° (unter Aufschäumen) herauskommt.

4,811 mg Subst. verloren bei 100° i. Hochv. 0,361 mg.

$C_{10}H_8O_6 + H_2O$ (242,1) Ber. für $1H_2O$ 7,44 Proc.; Gef. 7,50 Proc.

4,450 mg getr. Subst.: 8,750 mg CO_2, 1,450 mg H_2O.

$C_{10}H_8O_6$ (224,1) Ber. C 53,57 H 3,60 Gef. C 53,62 H 3,65.

3. *3,4-Dimethoxy-phenylglyoxylsäure-2-carbonsäure* (W.).

4,7 g Mekonincarbonsäure werden in 50 ccm 2n-Natronlauge gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 2,3 g Kaliumpermanganat in 50 ccm Wasser versetzt. Die Lösung färbt sich grün; nach dem Stehen über Nacht haben sich 1,4 g Braunstein abgeschieden. Man saugt ab, säuert das Filtrat an und äthert erschöpfend aus. Der Ätherrückstand erstarrt nach einigen Tagen krystallin (Rohschmelzp. 90—95°). Aus Essigester–Petroläther erhält man

Nädelchen vom Schmelzp. 98°, aus Wasser lange Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt.

4,658 mg Subst. (bei 40° i. Hochv. getr.): 8,810 mg CO_2, 1,650 mg H_2O. — 0,1125 g getr. Subst.: 8,80 ccm $^n/_{10}$-Alkali.

$C_{11}H_{10}O_7$ (254,1)	Ber,	C 51,95	H 3,97	Äquiv. 127
	Gef.	„ 51,58	„ 3,95	„ 128.

Bei der katalytischen Hydrierung wurde unter verschiedenen Bedingungen (Dinatriumsalz in Wasser mit Palladium auf Calciumcarbonat, freie Säure in Methanol mit Palladiumchlorür und Tierkohle) immer nur 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen und Mekonincarbonsäure bzw. deren Methylester gebildet. Auch bei der Reduktion nach Clemmensen wurde Mekonincarbonsäure erhalten. Mit konz. Jodwasserstoffsäure wurde eine einfach entmethylierte Mekonincarbonsäure erhalten, deren Konstitution nicht weiter untersucht wurde; sie schmolz bei 192°.

(Abgeschlossen am 27. April 1940.)

[Mitteilungen aus dem Chem. Staatsinstitut Hamburg, Universität.]

(Eingelaufen am 16. März 1940.)

Untersuchungen über Fructoseanhydride. XXIII[1].

Über das Phlein. Die Ringstruktur der Polyfructosane;

von *Hans Heinrich Schlubach* und *Ouay Ketu Sinh.*

Mit 1 Figur im Text.

Von A. G. Ekstrand und C. J. Johansen[2]) ist aus den verdickten Wurzelhälsen von *Phleum pratense* ein Kohlenhydrat isoliert worden, das sie anfangs als „Graminin" später[3]) als „Phlein" bezeichnet haben. Es erwies sich bei der Säurehydrolyse als ein Polyfructosan, das in vieler Hinsicht dem Irisin äußerlich ähnlich ist, sich von letzterem aber durch seinen höheren Schmelzp. (215° gegen 160°) und seine geringere Löslichkeit in warmem Wasser unterscheidet. Auch aus *Baldigera arundinacea* wurde ein Polysaccharid gewonnen, das für identisch mit dem Phlein gehalten wurde.

Nachdem von H. H. Schlubach, H. Knoop und M. Y. Liu[4]) die Konstitution des Irisins bestimmt ist, erschien es wünschenswert festzustellen, in welchem Verhältnis das Phlein zu diesem Polysaccharid steht.

Das erforderliche Material wurde aus dem knolligen Wurzelteil des Wiesenlieschgrases (Phleum pratense var. nodosum L.) gewonnen. Wegen der Schwerlöslichkeit des Polysaccharids in Wasser ließ sich die Reinigung verhältnismäßig leicht durchführen. Schon nach wenigen, durch Alkoholzusatz vervollständigten Umfällungen änderte sich die spezifische Drehung nicht mehr. Zur weiteren Sicherstellung der Einheitlichkeit wurde die Verbindung in der üblichen Weise über die Acetylverbindung gereinigt. Umgekehrt machte sich hierbei die geringe Löslichkeit des

---

[1]) XXII. Mitt.: A. 540, 285 (1939).
[2]) B. 20, 3310 (1887).
[3]) B. 21, 594 (1888).
[4]) A. 504, 30 (1933).

Phleins in erschwerender Weise geltend. Durch kombinierte Anwendung von Wasser und Pyridin unter mäßigem Erwärmen gelang es aber, das Polysaccharid mit guter Ausbeute und in schonender Weise in die Acetylverbindung überzuführen. Sie wurde durch Fällung ihrer chloroformischen Lösungen mit Äthanol gereinigt.

Schmelzp. 233°; $[\alpha]_D = +20{,}7°$ (Chloroform, c = 1,0).

Es glückte nicht, sie nach der Methode von G. Zemplén zu entacetylieren, dagegen führte längeres Schütteln mit verdünnter wäßriger Kalilauge zum Ziel. Das regenerierte Phlein erwies sich als identisch mit dem direkt gereinigten:

Schmelzp. 220°; $[\alpha]_D = -50{,}0°$ (Wasser, c = 1,0); Halbumsatzzeit$_{30°}$ 235 Minuten. M (kryoskopisch in Wasser) 2531 und 2584 = $(C_6H_{10}O_5)_{15-16}$. Red. Wert nach Bertrand: 0,18—0,24 Proc.

Die Säurehydrolyse ergab, daß das Phlein nur aus Fructose aufgebaut ist. Die Acetylverbindung wurde nach der Methode von W. N. Haworth und H. R. L. Streight[1]) in den Methyläther übergeführt. Es war verhältnismäßig leicht möglich durch wiederholte Nachmethylierung bis zu einem Methoxylgehalt von 45,4 Proc. (ber. 45,6 Proc.) zu gelangen.

Schmelzp. 172°; $[\alpha]_D^{20} = -57{,}7°$ (Chloroform, c = 1,0). M (kryoskopisch in Benzol) 3280 = $[C_6H_7O_2(OCH_3)_3]_{15}$.

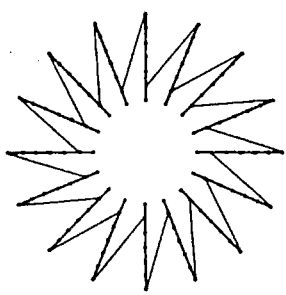
Die Säurehydrolyse wurde in der üblichen Weise durchgeführt. Das destillierte Spaltprodukt krystallisierte sofort und erwies sich als die zuerst von H. Hippert, R. S. Tipson und F. Brauns[2]) beschriebene *1,3,4-Trimethyl-fructose.* Mit besonderer Sorgfalt wurde nach einer Tetramethyl-fructose gesucht, es konnte jedoch *keine Spur von einer solchen gefunden* werden. Ihr Nachweis wäre in diesem Falle besonders leicht zu führen gewesen, weil die 1,3,4-Trimethyl-fructose so gut wie vollständig auskrystallisierte und daher nur in der sehr geringen, nicht krystallisierenden Mutterlauge nach Tetramethyl-fructose zu suchen war. Dagegen wurden 1,62 Proc. *Dimethyl-fructose* festgestellt. Da

[1]) Helv. 15, 609 (1932).

[2]) Canad. Journ. Res. 4, 221 (1931).

die zur Spaltung angesetzte Methylverbindung jedoch an Stelle des verlangten Methoxylgehaltes von 45,6 Proc. nur einen solchen von 45,27 Proc. hatte, errechnet sich ein Gehalt von 1,9 Proc. an Dimethyl-fructose. Es wird deshalb angenommen, daß das Auftreten der geringen Menge an Dimethyl-fructose auf die nicht ganz vollständige Durchmethylierung zurückzuführen ist.

Das Phlein ist demnach aus 15 oder 16 Fructoseresten in der Weise aufgebaut, das die reduzierende Gruppe des einen mit dem sechsten Kohlenstoffatom des nächsten verbunden ist. Da aus dem Methylphlein bei der Hydrolyse ausschließlich ein und dieselbe Trimethyl-fructose erhalten wurde, da es ferner bei einer Teilchengröße von 15 oder 16 Fructoseeinheiten praktisch nicht reduziert, können diese nicht anders als zu einem geschlossenen Ringe verbunden angenommen werden. Für das Phlein ergibt sich daher die folgende Formel:



Bei dem Asparagosin[1]), Graminin[2]), Irisin[3]), Secalin[4]), Sinistrin[5]) und Triticin[6]) ist bei Teilchengrößen, die zwischen 4 und 20 Fructoseeinheiten liegen, ebenfalls kein Reduktionsvermögen zu bemerken Das Ergebnis der Säurehydrolyse ihrer Methylverbindungen ist aber nicht so einheitlich wie bei dem Phlein. In allen Fällen konnte jedoch ein der aufgefundenen Menge Tetramethyl-fructose äquivalenter

[1]) A. 532, 191 (1937).
[2]) A. 504, 30 (1933).
[3]) A. 523, 130 (1936).
[4]) A. 514, 182 (1934).
[5]) A. 540, 285 (1939).
[6]) A. 530, 120 (1937).

Betrag an Dimethyl-fructose nachgewiesen werden. Das Irisin hatte das deutlichste Beispiel in dieser Hinsicht geliefert, indem seine Methylverbindung neben 50 Proc. Tetramethyl-fructose genau 50 Proc. Dimethyl-fructose ergeben hatte. Da das Irisin aus mindestens 20 Fructoseeinheiten zusammengesetzt ist, konnte dieses Ergebnis keine andere Deutung finden, als daß das Irisin die Gestalt eines geschlossenen Ringes von Fructoseeinheiten hat, deren jede einen weiteren Fructoserest als Seitenkette trägt. Es ergibt sich zwanglos, die anderen genannten Polyfructosane mit ihren geringeren Gehalten an Tetra- und Dimethylfructose als Zwischenglieder zwischen diesem Typ des Irisins und des seitenkettenlosen Phleins anzusehen.

Für das *Inulin* ist von W. N. Haworth und Mitarbeitern[1]) nach Analogie mit der Cellulose und anderen Polyglucosanen die Struktur einer offenen Kette von Fructoseeinheiten angenommen worden. Diese Annahme wurde einmal damit begründet, daß es nicht möglich sei, ein nicht reduzierendes Inulin zu erhalten[2]) und weiter mit dem Befund, daß bei der Hydrolyse des Methylinulins stets eine gewisse Menge an Tetramethyl-fructose angetroffen wurde.

Beide Argumente haben sich bei näherer Prüfung als nicht haltbar erwiesen. Durch die Untersuchung von H. H. Schlubach und H. Knoop[3]) konnte bereits nachgewiesen werden, daß es möglich ist, ein nicht reduzierendes Inulin zu gewinnen. Bei der Bedeutung, welche diese Frage für die Konstitution des Inulins hat, haben sich H. H. Schlubach und H. Schmidt[4]) unter Verwendung von Inulin verschiedener Herkunft erneut mit ihr beschäftigt und dieses Ergebnis bestätigt.

Die abweichenden Werte, welche W. N. Haworth, E. L. Hirst und E. G. V. Percival [3,7 Proc.[2])] und J. C. Irvine und T. N. Montgomery[5]) (1,7—2,7 Proc.) für die bei der Säurehydrolyse des Methyl-inulins aufgefundene Tetramethyl-fructose angeben, lassen erkennen, daß ihr Ausmaß

[1]) B. 65, A. 60 (1932).
[2]) A. 497, 208 (1932).
[3]) Soc. 134, 2384 (1932).
[4]) A. 520, 43 (1935).
[5]) Am. Soc. 55, 1988 (1933).

weitgehend von den Bedingungen abhängt, unter denen Methylierung und Hydrolyse durchgeführt werden. Bei Anwendung der Methode, mit deren Hilfe K. Hess und F. Neumann[1]) bei der Hydrolyse der Methylcellulose die Abwesenheit von Tetramethyl-glucose unter den Spaltprodukten nachgewiesen haben, konnte in der Tat auch bei der Säurehydrolyse des Methylinulins keine Spur einer Tetramethyl-fructose aufgefunden werden[2]). Es ist auch bisher in keinem Falle gelungen, die bei Annahme einer offenen Kette geforderte zweite Endgruppe, auch nicht in einer anderen Form als derjenigen einer Aldehydgruppe, z. B. einer Carboxylgruppe oder einer abschließenden Anhydridgruppe nachzuweisen.

Ist so im Falle des Inulins der Nachweis auch nicht so eindeutig zu führen wie beim Phlein, so lassen sich doch zweifellos die zur Verfügung stehenden Beobachtungen besser mit der Annahme eines Ringsystems auch beim Inulin in Einklang bringen. Das Inulin ist demnach das vollständige Analogon zum Phlein und unterscheidet sich von dem letzteren nur dadurch, daß die Bindung der Fructosereste über das erste anstatt über das sechste Kohlenstoffatom erfolgt.

Die Polyfructosane sind daher allgemein aus Fructoseeinheiten aufgebaute Ringsysteme, die je nach den besonderen Bildungsbedingungen, die in der betreffenden Pflanzenart vorherrschen, eine mehr oder minder starke Verzweigung aufweisen. Daß schon eine verhältnismäßig geringfügige Änderung der bei der Polymerisation vorwaltenden Bedingungen ausreicht, den Grad der Verzweigung weitgehend zu bestimmen, haben K. Ziegler, H. Grimm und R. Willer[3]) ja kürzlich bei den Butadienen besonders schön nachgewiesen. Die hier mitgeteilten Beobachtungen machen es verständlich, wenn schon geringe Unterschiede in den Säften der verschiedenen Pflanzenarten zur Bildung von Polyfructosanen mit ganz verschiedenem Verzweigungsgrad führen.

[1]) B. 70, 729 (1937).
[2]) Unveröffentlichte Untersuchung.
[3]) A. 542, 90 (1939).

Ganz analoge Verhältnisse wie beim Irisin liegen beim Galactogen[1]) vor. Es muß daher auch für dieses Polygalactosan eine Ringstruktur angenommen werden. Bei den Polyglucosanen haben K. Freudenberg und M. Meyer-Delius[2]) für das aus Stärke durch Bazillus macerans entstehende α-Dextrin einen aus fünf Glucoseeinheiten bestehenden geschlossenen Ring angenommen. Bei der Stärke[3]) selbst und bei dem Glycogen[4]) sind nach H. Staudinger und E. Husemann Verzweigungen vorhanden. Die bei der Hydrolyse ihrer Methylverbindungen aufgefundene Tetramethyl-glucose ist daher auf diese zurückzuführen. Da Glycogen nicht reduziert und es auch möglich ist, eine nicht reduzierende Stärke zu erhalten, so ergibt sich auch für diese beiden Polysaccharide die Annahme eines geschlossenen Ringsystems.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung folgt, daß bei den natürlichen Polysacchariden Ringsysteme die Regel bilden und daß, entgegen der früheren Annahme, nur in Ausnahmefällen offene Ketten vorhanden sind.

Die von W. N. Haworth und H. Machemer[5]) angegebene „Endgruppen"-Bestimmungsmethode ist auch dazu angewandt, die Teilchengröße der betreffenden Polysaccharide zu errechnen. Ein Schluß von der Menge der unter den Spaltprodukten der Methylderivate angetroffenen Tetramethyl-hexose auf die Teilchengröße ist aber nur dann möglich, wenn diese in einer offenen, unverzweigten Kette vorliegen. Denn man gelangt offenbar zu Fehlergebnissen, wenn eine Verzweigung vorhanden ist. Das Irisin und das Galactogen bieten die besten Beispiele hierfür. Denn da in beiden Fällen 50 Proc. Tetramethyl-hexosen festgestellt wurden, würde die Anwendung der „Endgruppen"-Bestimmungsmethode zur Errechnung der Teilchengröße zu dem Ergebnis führen, daß es sich bei beiden, Polysacchariden um Disaccharide bzw. deren Anhydride handelt. Das ist aber bei den Eigenschaften der beiden Polysaccharide vollständig

[1]) A. 532, 228 (1937).
[2]) B. 71, 1596 (1938).
[3]) A. 527, 217 (1937).
[4]) A. 530, 1 (1937).
[5]) Soc. 134, 2270 (1932).

ausgeschlossen. Die Anwendung dieser Methode zur Bestimmung der Teilchengröße muß daher auf die Fälle beschränkt bleiben, in denen die oben erwähnten Voraussetzungen gegeben sind. Das ist aber nach dem Gesagten nur ausnahmsweise der Fall.

Beschreibung der Versuche.

Gewinnung und Reinigung des Phleins.

Aus frischen, im Oktober aufgenommenen Phleinpflanzen wurden die Knollen herausgeschnitten, unter Zusatz von Calciumcarbonat im Mörser zerstampft, der Brei eine Stunde mit Wasser von 40° ausgezogen und abgepreßt. Der Rückstand wurde nochmals mit Wasser von 60° extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit basischem Bleiacetat vom Eiweiß befreit und der erhaltene Sirup nach Verdünnung mit Wasser mit 96-proc. Alkohol versetzt. Der entstandene hellbraune Niederschlag setzte sich gut ab und ließ sich leicht abfiltrieren. Ausbeute an Rohphlein, bezogen auf Knollen: 3,2 Proc.

Da das Phlein in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich ist, mußte zur Lösung erwärmt werden. Um hierbei einen Abbau zu vermeiden, geschah dies so kurz wie möglich. Gewöhnlich genügten 5 Minuten Erwärmung auf 80°, worauf sogleich auf Zimmertemperatur abgekühlt wurde. Nach Zusatz von Äthanol fiel das Phlein als feinpulveriger Niederschlag aus. Der Fortschritt der Reinigung wurde an Hand der Drehung verfolgt. Durch systematische Trocknungsreihen wurde festgestellt, daß das Phlein ziemlich temperaturempfindlich ist. Es wurden deshalb die folgenden Trocknungsbedingungen angewandt: Einmaliges Abdampfen in Wasser i. V. bei 40°, pulverisieren, 2-stündiges Vortrocknen bei 40° und 15 mm, zerreiben, 2-stündiges Nachtrocknen bei 60° und 0,001 mm. Bereits nach 6-maliger Fällung wurde ein Wert von $[\alpha]_D - 50{,}0°$ (Wasser, c = 1,0) erreicht. Eine weitere Aufteilung erwies sich als nicht möglich. Die Substanz war stickstofffrei, ihr Aschengehalt betrug 0,16 Proc., ihr Reduktionswert nach Bertrand bei hoher Einwage (0,3107 g): 0,27 Proc.

Acetyl-Phlein.

Es erwies sich als unmöglich, das Phlein in Pyridin auch bei Steigerung der Temperatur bis auf 90° zu lösen oder auch nur zur Quellung zu bringen. Ein besseres Ergebnis wurde erreicht, als zunächst in wenig Wasser gelöst und dann mit viel Pyridin versetzt wurde. Nach zahlreichen Fehlversuchen ergab sich die folgende Arbeitsweise:

20 g feingepulvertes Phlein wurden mit 60 ccm Wasser 1 Stunde bei 60° gerührt, mit 140 ccm Pyridin versetzt, 1 Stunde bei 80°, 6 Stunden bei 20°, $1^1/_2$ Stunden bei 95° und 8 Stunden bei 20° weitergerührt. Darauf wurden $^3/_4$ des Lösungsmittels bei 60° i. V. abgedampft, 150 ccm Pyridin zugegeben und 2 Stunden bei 60° gerührt. Nun wurde in der üblichen Weise bei 60° mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Nur ein geringer Teil des Phleins blieb ungelöst.

Zur Nachacetylierung wurde die Lösung bei 60° i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand fein zerrieben, mit 200 ccm wasserfreiem Pyridin übergossen und 2 Stunden bei 60° gerührt. Es trat vollständige Auflösung ein. Nun wurde durchacetyliert. Ausbeute 27 g = 93,9 Proc.

Zur Reinigung wurde die scharf getrocknete Substanz in möglichst wenig Chloroform gelöst. Hierbei ungelöst bleibende geringe Anteile konnten nur durch Zentrifugieren nach Zusatz geringer Mengen Alkohol abgetrennt werden. Durch tropfenweisen Zusatz von Alkohol unter ständigem Umschwenken wurde die Acetylverbindung als feiner, weißer Niederschlag ausgefällt. Nach wenigen Umfällungen blieb die Drehung konstant.

Das reine Acetylphlein ist ein schneeweißes, sehr leicht elektrisierbares Pulver. Acetylgehalt 44,4 (ber. 44,8). Eine Entacetylierung nach Zemplén war nicht möglich. Sie ließ sich am besten auf folgendem Wege durchführen:

5 g Acetylphlein wurden mit 250 ccm $^n/_2$-Kalilauge 24 Stunden geschüttelt. Es trat vollständige Lösung ein. Es wurde mit verdünnter Essigsäure neutralisiert und mit Alkohol versetzt. Ausbeute 2,6 g. Nach 2-maliger Umfällung zeigte das regenerierte Phlein: $[\alpha]_D = -49{,}8°$ (Wasser, c = 1,0), stimmte also mit dem direkt gereinigten überein.

Phlein.

Die direkt gereinigte Substanz A wurde mit der über die Acetylverbindung gereinigten B verglichen: *Halbumsatzzeiten der Säurehydrolyse:* Die Bestimmung erfolgte unter den von H. Knoop angegebenen Normalbedingungen:

Je 0,8105 g A und B wurden zu 50 ccm $^n/_1$-Schwefelsäure gelöst, bei 20,0° aufbewahrt und Proben von je 5 ccm entnommen.

A. Minuten . .	0	125	180	235	325	435		
g Cu . . .	0	0,0478	0,0659	0,0820	0,1083	0,1263		
% Spaltung.	0	29,3	40,3	50,3	66,7	77,7		
B. Minuten . .	0	215	265	315	380	425	1535	2885
g Cu . . .	0	0,0756	0,0895	0,1039	0,1175	0,1227	0,1435	0,1442
% Spaltung.	0	46,2	54,8	63,5	71,9	75,5	87,8	88,3

Aldosegehalt nach Auerbach-Bodländer:

Während der Säurehydrolyse von A wurde der Aldosewert bestimmt und mit demjenigen einer unter gleichen Bedingungen behandelten Fructoselösung verglichen. Er betrug anfänglich 0 Proc. und wurde erst nach 25 Stunden mit 0,03 Proc. merklich.

Drehungsänderung während der Hydrolyse:

Minuten	$[\alpha]_D$	% Spaltung	Minuten	$[\alpha]_D$	% Spaltung
65	− 54,9	9,2	338	− 69,1	36,2
120	− 56,8	12,9	385	− 70,2	38,5
185	− 61,7	22,2	455	− 74,0	45,5
260	− 65,4	29,3	1585	− 93,8	83,2
295	− 67,2	32,5	2890	− 96,2	87,7

Bestimmung der Teilchengröße:

% Konzentration		Δ_t	M
A.	1,26	0,009	2604
	2,00	0,015	2480
	2,16	0,016	2511
B.	2,39	0,017	2615
	1,64	0,012	2534
	2,10	0,015	2604

Mittelwert für A: M = 2531, für B: M = 2584.

Methylphlein.

10 g feingepulverte Acetyl-verbindung wurden in 210 ccm trocknem Aceton aufgeschlemmt und unter ständigem Rühren und Einleiten von Stickstoff bei 55° 100 ccm Methylsulfat und 260 ccm 30-proc. Natronlauge tropfenweise zugegeben Es bildete sich eine bräunliche Emulsion. Durch Erhitzen auf 75° und Abdampfen i. V. wurde das Aceton vertrieben. Das Methylprodukt schied sich als weißer, grobflockiger Niederschlag an der Oberfläche ab. Er wurde noch warm abgenutscht und mehrfach mit heißem Wasser ausgewaschen. Der Methoxylgehalt betrug 37,6—40,1 Proc. Durch 3-maliges Nachmethylieren konnte er auf 45,54 Proc. gebracht werden. Das Methylphlein ist leicht löslich in Chloroform und fällt auf Ätherzusatz schneeweiß aus.

Hydrolyse des Methyl-phleins.

30 g Methyl-phlein (OCH_3 45,27 Proc.) wurden in 1400 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit 18 g Oxalsäure in 500 ccm Wasser versetzt und bis zur Drehungskonstanz am Rückfluß gekocht, was nach 21 Stunden der Fall war. Hierauf wurde mit Bicarbonat neutralisiert und von ausgefallenen Salzen abfiltriert. Das Filtrat wurde bei 40° i. V, eingeengt, der Rückstand mit einem Alkohol-Benzolgemisch behandelt und zur Trockne eingedampft. Der trockne Rückstand wurde mit Aceton und Chloroform erschöpfend ausgezogen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende Sirup wurde mit 0,25-proc. Salzsäure 2 Stunden auf 80° erwärmt und wie oben aufgearbeitet. Ausbeute 28 g.

Bei 0,001 mm wurden 4 Fraktionen erhalten:

Fraktion	Bad	Siedepunkt	n_D	g
I.	122°	95—97	1,4633	1,170
II.	124—128°	98—102	1,4645	22,210
III.	135—180°	92—86	1,4680	2,676
IV.	Rückstand	—	—	2,5

Die ersten 3 Fraktionen krystallisierten bei 0° rasch durch. Durch mehrfache Umkrystallisation aus Äther

wurde Schmelzpunktskonstanz erreicht: Schneeweiße Nadeln. Schmelzp. 75°.

n_D der Schmelze 1,4650. OCH_3 42,10 (ber. 41,9).

$[\alpha]_D = -47{,}6°$ (Wasser, c = 1,0); $-24{,}1°$ (Methanol, c = 1,0); $+19{,}0°$ (Chloroform, c = 1,0).

Die von der Krystallisation der I. und II. Fraktion verbliebenen Mutterlaugen wurden immer wieder eingeengt und zur Krystallisation gebracht. Schließlich hinterblieben 0,35 g, die nicht mehr krystallisieren wollten: n_D 1,4667; OCH_3 42,21. Sie bestanden demnach ebenfalls aus Trimethylfructose, keine Andeutung der Anwesenheit von Tetramethylfructose war vorhanden.

Die von der Krystallisation der Fraktion III zurückbleibenden Mutterlaugen wurden in der gleichen Weise behandelt. Hier blieben schließlich 0,3 g unkrystallisiert: n_D 1,4715; OCH_3 39,41. Hieraus berechnet sich ein Gehalt von 0,117 g Dimethyl-fructose.

Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen: 0,31 g. n_D 1,5370; OCH_3 29,53 (ber. Dimethyl-fructose 29,8). Es handelte sich also um eine fast reine Dimethyl-fructose. Zusammen mit der aus Fraktion III erhaltenen ergaben sich also 0,427 g oder 1,6 Proc. von 28,556 g Methyl-phlein mit 45,27 Proc. OCH_3, entsprechend einem Gehalt von 1,9 Proc. Dimethyl-fructose.

Untersuchungen über Fructoseanhydride. XXIV[1].

Die Gruppe der natürlichen Polyfructosane;

von *Hans Heinrich Schlubach* und *Ouay Ketu Sinh.*

Unter den Polysacchariden hat das Inulin insofern von jeher eine Sonderstellung eingenommen, als es der einzige näher bekannte Vertreter dieser Körperklasse war, der ganz oder überwiegend aus Ketoseeinheiten, aus Fructose, aufgebaut erschien. Daneben waren zwar in der Literatur eine ganze Reihe von Kohlenhydraten beschrieben, die ebenfalls vorwiegend aus Fructoseresten zusammengesetzt erschienen, deren Einheitlichkeit aber nicht genügend gewährleistet war, um erkennen zu können, ob sie mit dem Inulin identisch

[1] XXIII. Mitt.: A. 544, 101 (1940).

oder aber von ihm verschieden sind und in welchem Verhältnis sie zu diesem Polyfructosan stehen.

Von H. H. Schlubach und Mitarbeitern sind nun eine große Anzahl dieser Verbindungen in einheitlicher Form herausgearbeitet und in ihrer Konstitution bestimmt worden, je ein weiteres Glied dieser Reihe ist von H. Hibbert und von W. N. Haworth und Mitarbeitern in der gleichen Weise untersucht worden. Als Gesamtergebnis haben diese Untersuchungen die Erkenntnis gebracht, daß die Zahl der Möglichkeiten, mit der sich Fructosereste in der Natur zu Polyfructosanen vereinigt vorfinden, eine weit größere ist als z. B. die Zahl der in der Natur angetroffenen Typen von Disacchariden, die sich ja bekanntlich auf eine im Verhältnis zu den theoretisch möglichen Isomeren überaus geringe Auswahl beschränkt. Denn bei einem jeden der neu untersuchten Polyfructosane hat sich immer wieder die überraschende Tatsache ergeben, daß es einen von den bereits bekannten verschiedenen Bau hatte, mit keinem von ihnen identisch war. Wir geben nachstehend, zunächst in alphabetischer Anordnung, eine Übersicht über die infolgedessen zu unterscheidenden natürlichen Polyfructosane:

Polyfructosan	$[\alpha]_D$	Teilchengröße	H.U.Z.	$[\alpha]_{D\,Acetyl}$	% Trimethylfructose
Asparagosin[1]	−32,4	10	300	−20,1	80
Asphodelin[2]	−30,5	7	288	−16,6	70
Graminin[3]	−40,0	10	222	− 7,2	50
Inulin[4]	−40,2	30	360	−37,2	100
Irisin[5]	−53,3	20	225	−22	0
Lävan[6]	−45,3	10?	—	+21	80
Phlein[7]	−50,0	16	235	+20,7	100
Poain[8]	−41	—	—	+23	—
Secalin[9]	−37,6	4	225	+ 3,0	50
Sinistrin[10]	−44,5	15	269	−23,5	60
Triticin[11]	−51,4	14	216	−15,5	14

[1]) A. **532**, 191 (1937).
[2]) A. **532**, 200 (1937).
[3]) A. **514**, 182 (1934).
[4]) A. **497**, 208 (1932),
[5]) A. **504**, 30 (1933).
[6]) Canad. J. Res. **4**, 221 (1931).
[7]) A. **544**, 101 (1940).
[8]) Soc. **136**, 676 (1934).
[9]) A. **540**, 285 (1939).
[10]) A. **523**, 130 (1936).
[11]) A. **530**, 120 (1937).

In dieser Reihenfolge lassen sich irgendwelche Beziehungen und Regelmäßigkeiten nicht erkennen. Es ist aber jetzt eine erste Gliederung nach dem analytisch festgestellten Bau, d. h. nach der Konstitution der angetroffenen Trimethyl-fructose, möglich. Von diesem Gesichtspunkt aus lassen sich zunächst 4 Polyfructosane zusammenfassen, bei denen als Spaltprodukt der Hydrolyse ihrer Methyläther die gut charakterisierte 1,3,4-Trimethyl-fructose erhalten wurde. Es sind dies, wieder zunächst in alphabetischer Reihenfolge angeordnet: das *Lävan*, *Phlein*, *Poain* und das *Secalin*. Von den übrigen Polyfructosanen läßt sich weiter eine Gruppe abtrennen, deren Glieder mit Sicherheit die 3,4,6-Trimethyl-fructose ergeben haben. Es sind dies: das *Asparagosin*, *Graminin*, *Inulin* und das *Sinistrin*.

Fassen wir zunächst die erste Gruppe, die wir nach demjenigen ihrer Glieder, das bei der Spaltung *nur* zu der charakteristischen 1,3,4-Trimethyl-fructose geführt hat, als *Phlein-Gruppe* bezeichnen wollen, ins Auge, so fällt auf, daß im Gegensatz zu denjenigen sämtlicher anderer Polyfructosane ihre Acetylverbindungen *positiv* drehen. St. Veibel[1]) hat vermutet, daß es eine charakteristische Eigentümlichkeit der bakteriell entstandenen Polyfructosane gegenüber den in den Pflanzen gebildeten sei, positiv drehende Acetylverbindungen zu liefern. Wie das Beispiel des Phleins und Secalins zeigen, besteht ein solcher Unterschied nicht.

Bei weiterer Betrachtung fällt auch auf, daß die Differenzen zwischen den Drehungen der Acetylverbindungen und denjenigen der zugehörigen Polyfructosane selbst zum Teil recht große sind. So betragen sie z. B. beim Lävan 66°, beim Phlein 71°, beim Poain 63° und beim Secalin 41°. Vergleicht man nun diese Differenz, die wir mit A–K bezeichnen wollen, mit dem Gehalt an Trimethyl-fructose der verschiedenen Vertreter der Phleingruppe, so ergibt es sich, daß diese *Differenz um so größer* ist, je *größer der Gehalt an 1,3,4-Trimethyl-fructose* ist, d. h. je *weniger verzweigt* das Molekül ist:

[1]) Biochem. J. 32, 1949 (1938).

	Phlein	Lävan	Poain	Secalin
A—K	71	66	63	41
% Trimethylfructose .	100	80	?	50

Vergleicht man weiter die Abwandlung dieser Eigenschaften mit derjenigen der Teilchengröße und der Halbumsatzzeit, so ist zu erkennen, daß beide Werte sich in der gleichen Richtung verringern:

	A—K	% Trimethyl-fructose	Teilchen-größe	H.U.Z.
Phlein	71	100	16	235
Lävan	66	80	10	—
Poain	63	—	—	—
Secalin	41	50	4	225

Für die Phleingruppe ergibt sich also: *Die Teilchengröße nimmt mit wachsender Verzweigung ab, die Spaltbarkeit nimmt zu.*

Wenden wir nun dieselbe Vergleichsweise auf alle diejenigen Polyfructosane an, die bei der Hydrolyse ihrer Methylverbindungen die 3,4,6-Trimethyl-fructose ergeben haben und die wir nach dem Gliede, das *nur* diese Trimethyl-fructose ergibt, als die *Inulingruppe* bezeichnen wollen, so erhalten wir das folgende Bild:

	A—K	% Trimethyl-fructose	Teilchen-größe	H.U.Z.
Inulin	3	100	30	360
Asparagosin	12	80	10	300
Sinistrin	21	60	15	269
Graminin	33	50	10	222

Auch in der Inulingruppe nehmen daher *mit zunehmender Verzweigung die Teilchengröße ab, die Spaltbarkeit zu.* Nur die Teilchengröße des Asparagosins fällt aus der Reihe heraus, sie muß möglicherweise verdoppelt werden. In *umgekehrter* Richtung nimmt hier aber mit zunehmender Verzweigung A–K zu.

Die auflockernde Wirkung zunehmender Verzweigung ist ohne weiteres verständlich, die Seitenketten sind durch Hydrolyse leichter abzuspalten als die Ringglieder. Weniger einleuchtend erscheint es, wenn bei Ringsystemen, wie sie hier vorliegen, die stärkere Verzweigung einen niederen Polymerisationsgrad bedingt.

Wenn die Vertreter der beiden Gruppen, die keine Verzweigung aufweisen, also das Phlein und das Inulin, untereinander erheblich abweichende Halbumsatzzeiten haben (235 bzw. 360 Minuten), so muß diese Differenz auf den strukturellen Unterschied in den beiden Ringsystemen zurückgeführt werden. Es ist daher anzunehmen, daß die 2–6-Bindung im Phlein weniger fest ist als die 2–1-Bindung im Inulin.

Von den noch übrigen Vertretern der Reihe der natürlichen Polyfructosane ist es bei dem *Asphodelin* noch nicht ganz sichergestellt, ob es in einheitlicher Form vorgelegen hat. Das *Triticin* gehört, nach den Eigenschaften der aus ihm erhaltenen Trimethyl-fructose zu urteilen, einem dritten Bautyp an, von dem weitere Glieder noch nicht bekannt sind. Diesem strukturellen Unterschied kann es daher zugeschrieben werden, daß beim Triticin die Halbumsatzzeit kleiner ist als bei allen anderen Polyfructosanen. Das *Irisin* endlich stellt einen Sonderfall dar, bei dem entsprechend der vollständigen Verzweigung die Halbumsatzzeit zwar eine niedrige, die Teilchengröße aber im Gegensatz zu den Verhältnissen in der Phlein- und Inulingruppe eine verhältnismäßig hohe (20) ist.

Zusammenfassend läßt sich also auf Grund des bis jetzt zur Verfügung stehenden Materials sagen:

Unter den Polyfructosanen lassen sich konstitutiv nach der Art der Verbindung der Fructosereste untereinander *2 Untergruppen* deutlich unterscheiden: Die *Phlein-* und die *Inulingruppe.* Innerhalb dieser Untergruppen *nehmen* die *Teilchengröße* mit *zunehmender Verzweigung ab*, die *hydrolytische Spaltbarkeit* im *gleichen Sinne* zu.

An dem Beispiel der Polyfructosane ist somit erstmalig gezeigt worden, daß die Natur aus ein und demselben Grund-

körper nicht nur eine überraschende Mannigfaltigkeit von Polymeren zu bilden vermag, sondern daß diese auch in einem bestimmten, deutlich erkennbaren Verhältnis zueinander stehen.

Es kann erwartet werden, daß sich auch bei anderen Polyhexosanen ähnliche Beziehungen werden aufdecken lassen, sobald wir über die in der Natur vorkommenden verschiedenen Typen vollständiger unterrichtet sind, als dies bis jetzt der Fall ist.

Über Pilzcerebrin. II;

von *Fritz Reindel*, *A. Weickmann*, *S. Picard* (†), *Karl Luber* und *Paul Turula*.

[Aus dem Chemischen Institut Weihenstephan, der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 16. März 1940.)

Vor 10 Jahren hat F. Reindel[1]) über das Pilzcerebrin berichtet, den stickstoffhaltigen Begleitkörper der Sterine niederer Pflanzen (Hefe, Schimmelpilze usw.), eine farblose Verbindung, die gelegentlich schon von anderen Forschern in kleinen Mengen erhalten worden ist. Die Arbeiten konnten in der Zwischenzeit nach Überwindung einer Reihe von Schwierigkeiten und mit Unterbrechungen soweit fortgesetzt werden, daß neue Ergebnisse gewonnen werden konnten, die einen weiteren Einblick in dem Aufbau des Pilzcerebrins gestatten. Da die Arbeiten durch die Kriegsereignisse unter Umständen wieder eine Unterbrechung erfahren müssen, soll über die in verschiedenen Dissertationen[2]) niedergelegten Untersuchungen jetzt im folgenden berichtet werden.

[1]) A. **480**, 76 (1930).

[2]) Sophie Picard (Diss. Techn. Hochschule München 1932); Karl Luber (Diss. Techn. Hochschule München 1937); Paul Turula (Diss. Techn. Hochschule München 1939).

Nach den oben angegebenen Untersuchungen sollte dem Cerebrin die Formel: $C_{42}H_{85}O_5N$ zukommen, die auf Grund der Spaltung durch methylalkoholische Salzsäure in eine Oxysäure $C_{26}H_{52}O_3$ und demnach in eine Base $C_{16}H_{35}O_3N$ aufzuteilen war, wobei beide Komponenten säureamidartig verkettet sind. Während die Oxysäure als die 2-Oxy-n-hexacosansäure erkannt und durch Derivate charakterisiert werden konnte, entsprach eine zur Analyse gebrachte Base und ihre Derivate der Formel $C_{17}H_{35}O_2N$ (evtl. noch $C_{18}H_{37}O_2N$). Während der Sauerstoffgehalt der Base auf eine Wasserabspaltung hinwies, war auffallend, daß die Kettenlänge der stickstoffhaltigen Komponente auf Grund der Analyse 17 oder evtl. 18 C-Atome ergab, während unter Zugrundelegung der Bruttoformel $C_{42}H_{85}O_5N$ für das Cerebrin und nach Abzug der Säure mit 26 C-Atomen eine Base mit 16 C zu erwarten war. Deshalb wurde in der I. Arbeit geschlossen, daß in der analysierten Base „vielleicht ein Methylierungsprodukt der um 1 Mol Wasser ärmeren Spaltbase vorliegt".

In der Folgezeit haben sich sehr bald Resultate ergeben, die mit Bestimmtheit dafür sprachen, daß die Kettenlänge des basischen Spaltstückes länger als 16 C-Atome sein mußte. Diese zuerst auf Grund des oxydativen Abbaues der Basenhälfte festgestellte Tatsache machte eine Nachprüfung der Bruttoformel des Cerebrins notwendig. Bei den durch Einsatz von größeren Materialmengen[1]) durchgeführten Untersuchungen, zeigte es sich, daß reinstes Cerebrin nur über die Acetylverbindung und auch auf diesem Wege nur nach einem zeitraubenden Reinigungsverfahren zu erhalten ist; es ist dies eine Bestätigung der schon oft gemachten Erfahrung, daß langkettige, aliphatische Verbindungen nur äußerst schwer in der wünschenswerten Reinheit zu erhalten sind.

Die mit reinstem Cerebrin durchgeführten neuen Analysen ergaben nun Werte, die der Formel $C_{46}H_{93}O_5N$[2]) entsprechen,

[1]) Wir sind der Firma E. Merck Darmstadt zu großem Dank verpflichtet für die Überlassung der stickstoffhaltigen Abfallprodukte der Ergosteringewinnung.

[2]) Diese neue Bruttoformel wurde zum erstenmal in der Dr.-Dissertation K. Luber, München 1937, begründet.

mit welcher auch die Werte des neuerdings analysierten Tetraacetylderivates $C_{54}H_{101}O_9N$ in Übereinstimmung zu bringen sind. Die neue Bruttoformel für das Pilzcerebrin wird weiterhin gestützt durch die Analyse des bei der Einwirkung methylalkoholischer Salzsäure als Nebenprodukt entstehenden, schon in der ersten Arbeit beschriebenen Anhydrocerebrins. Wir haben inzwischen speziell dieses Anhydroderivat durch Einwirkung sehr verdünnter methylalkoholischer Schwefelsäure in 80-proc. Ausbeute aus Cerebrin in reinstem Zustand erhalten können. Die neue Analyse bestätigt die Formel $C_{46}H_{91}O_4N$, an die auch schon die früher erhaltenen Werte nahe herankommen. Es ist dabei bemerkenswert, daß die Abspaltung von Wasser aus dem Cerebrinmolekül ohne Ausbildung einer Doppelbindung vor sich geht; denn das Anhydro-cerebrin gibt keine der bekannten Reaktionen auf ungesättigte Stellen, noch läßt es sich katalytisch hydrieren.

Das Anhydro-cerebrin ist auch gegen stärkere methylalkoholische Salzsäure sehr stabil; selbst durch stundenlanges Kochen wird es nur in kleinem Ausmaß gespalten. Nur durch stärkere Schwefelsäure im siedenden Propylalkohol läßt sich eine Aufspaltung erzwingen. Dabei kann die schon in der ersten Mitteilung beschriebene 2-Oxy-n-hexacosansäure $C_{26}H_{52}O_3$ und eine Base $C_{20}H_{41}O_2N$ erhalten werden, die sich im Vakuum ohne Zersetzung destillieren läßt und sich auch sonst durch bemerkenswerte Stabilität auszeichnet. Sie schmilzt rein bei 87—89°, $\alpha_D = +31°$ (früher 83—84° $\alpha_D = +48°$) und geht durch oftmaliges Umkrystallisieren, rascher bei Verwendung von alkoholischem Ammoniak in ein bei 102—103° schmelzendes Isomeres von $[\alpha]_D = +30°$ über. Beide Isomeren geben dieselben Benzoylderivate: ein Dibenzoylderivat von Schmelzp. 118° und ein daraus durch milde Verseifung erhaltenes Monobenzoylderivat, Schmelzp. 105—106,5°, dessen Benzoylgruppe nur durch längeres Kochen mit propylalkoholischem Kali abgespalten wird. Die dabei ebenfalls anfallende freie Anhydrobase $C_{20}H_{41}O_2N$ ist jedoch auf diesem Wege nur schwer völlig rein zu erhalten. Die Salze der Base (Sulfat, Chlorid, Bromid) haben wir nicht in analytisch reinem Zustand erhalten können.

Unter den basischen Spaltprodukten wurde in der ersten Mitteilung durch Acetonextraktion eine Verbindung vom Schmelzp. 106—108,5° beschrieben, aber nicht weiter charakterisiert. Die nähere Untersuchung hat ergeben, daß hier eine Acetonverbindung der eigentlichen Cerebrin-Spaltbase $C_{20}H_{43}O_3N$ vorliegt. Sie hat die Formel $C_{43}H_{90}O_6N_2$ und ist unter den Bedingungen der Darstellung gemäß der Gleichung

$$2\,C_{20}H_{93}O_3N + C_3H_6O\ (\text{Aceton}) = C_{43}H_{40}O_6N_2 + H_2O$$

entstanden.

Beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren wird die berechnete Menge Aceton abgespalten, aber die zu erwartende Base $C_{20}H_{43}O_3N$ selbst unter milden Bedingungen nicht rein erhalten.

Die Neigung zur Abspaltung von Wasser scheint so ausgeprägt zu sein, daß stets Mischungen mit kohlenstoffreicheren Basen erhalten werden. Immerhin konnten wir die eigentliche Spaltbase noch durch ein Monobenzoylderivat von Schmelzp. 130° festlegen, dessen am Stickstoff sitzende Benzoylgruppe durch kochendes alkoholisches Alkali nur sehr schwer abspaltbar ist.

Die bisher beschriebenen Umsetzungen des Pilzcerebrins können in folgendem Schema zusammengefaßt werden;

1. $C_{46}H_{93}O_5N \xrightarrow[\text{wirkung}]{\text{milde Säure-}} C_{46}H_{91}O_4N\ (80\,\%)$.
Anhydrocerebrin

2. Bei starker Säurewirkung zwei Richtungen der Spaltung:

a) $C_{46}H_{93}O_5N \dashrightarrow C_{46}H_{91}O_4N \xrightarrow{+H_2O} C_{25}H_{52}O_3 + C_{20}H_{41}O_2N$.

b) $C_{46}H_{93}O_5N \xrightarrow{+H_2O} C_{26}H_{52}O_3 + C_{20}H_{43}O_3N$.

Mit der Oxysäure, die in Pyridin eine schwache Rechtsdrehung $[\alpha]_D + 2{,}1°$ zeigt, haben wir einige ergänzende Versuche vorgenommen. Es wurden dargestellt das *Acetylderivat*, Schmelzp. 74—77° und das *Anilid* der acetylierten Oxysäure, Schmelzp. 88—89°. Ferner haben wir die Oxysäure mit Hilfe von Bleitetraacetat zu dem um 1 C-Atom ärmeren Aldehyd, dem *Pentacosanal* $C_{25}H_{50}O$ Schmelzp. 72—76° (Semicarbazon, Schmelzp. 115—115,5°, p-Nitrophenylhydrazon, Schmelzp. 104—105°) abgebaut, den wir wiederum durch Oxydation mit Chromsäure in die zugehörige *Pentacosansäure* $C_{25}H_{50}O_2$, Schmelzp. 81° überführten. Wir

haben diese Säure schon in unserer früheren Arbeit[1]) durch direkte Oxydation der Oxysäure mit Chromsäure erhalten.

Trotz dieser klaren Ergebnisse zeigen gelegentlich mit der rohen Oxysäure vorgenommene Titrationen, daß an dem Aufbau des Cerebrins kleine Mengen von homologen Oxysäuren beteiligt sind. In gleichem Sinne sprechen mühsame Fraktionierungsversuche und anschließende röntgenographische Messungen, die in Zusammenarbeit mit englischen Forschern (A. C. Chibnall und S. H. Piper) durchgeführt wurden, über die zu gelegener Zeit berichtet werden soll.

Die Verhältnisse sind hier genau so gelagert wie auf dem Gebiet der am Aufbau der Gehirncerebroside beteiligten Säuren, wo die auf chemischem Wege dargestellten, als einheitlich anzusprechenden Säuren, z. B. die Cerebronsäure = Phrenosinsäure $C_{24}H_{48}O_3$ unter Zuhilfenahme der röntgenographischen Krystallmessungen sich immer noch als Mischungen zu erkennen geben[2]).

Einen Einblick, vor allem in die Basenhälfte, haben wir zunächst von dem erwähnten Monobenzoylderivat vom Schmelzp. 130° zu gewinnen versucht. Oxydation mit Chromsäure in Eisessig ergab Benzamid und eine Fettsäure $C_{16}H_{32}O_2$ evtl. $C_{17}H_{34}O_2$. Dieses Ergebnis wies übrigens zuerst darauf hin, daß die früher für die Spaltbase angenommene Kettenlänge mit 16 C-Atomen nicht richtig sein konnte, da in der Formel noch 3 Sauerstoffatome unterzubringen waren. Die Herausarbeitung von Benzamid zeigt außerdem, daß die vorhandene Benzoylgruppe am Stickstoff sitzt. Da bei dieser Art des oxydativen Abbaues das aus 3 bzw. 4 C-Atomen bestehende kürzere Spaltstück der Base verloren geht, haben wir die Versuche nicht weiter fortgesetzt. Inzwischen haben wir nämlich in der Einwirkung von Bleitetraacetat[3]) eine wesentlich bessere Methode zum oxydativen Abbau gefunden. Wie sich zeigte, wird auch Cerebrin selbst durch Bleitetraacetat in warmem Eisessig oder Benzol sehr leicht gespalten.

Aus den Produkten der Spaltung des Cerebrins mit Bleitetraacetat wurden isoliert:

1. Ein wasserunlöslicher Aldehyd, Schmelzp. 28—32°, der sehr leicht in ein bei 63—64,5° schmelzendes Polymeres

[1]) a. a. O., S. 89.

[2]) A. C. Chibnall u. Mitarbeiter, Bioch. J. **30**, 100 (1936).

[3]) R. Criegee, A. **481**, 263 (1930); B. **64**, 260 (1931); A. **507**, 159 (1930).

übergeht. Analyse dieses vielleicht Trimeren spricht für $C_{16}H_{32}O$, womit auch eine Anzahl von Derivaten der monomeren Verbindung Semicarbazon: Schmelzp. 104—104,5°, 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmelzp. 93—95° in Übereinstimmung steht, während das Thiosemicarbazon, Schmelzp. 81—83°, für die Bruttoformel $C_{17}H_{34}O$ spricht.

2. Das Amid der 2-Oxy-n-hexacosansäure: $C_{26}H_{53}ON$ = $C_{24}H_{49}$–CHOH–CO–NH_2, Schmelzp. 122—124°.

3. Eine Osazon gebende, wasserlösliche Verbindung $C_4H_8O_3$, in welcher ein Dioxyaldehyd oder ein Dioxyketon vorliegt. Charakterisiert wurde dieses Spaltstück durch sein in schön granatroten Nadeln krystallisierendes p-Nitro-phenylosazon von Zersetzungsp. 283° und das entsprechende ziegelrote 2,4-Dinitrophenylosazon von Schmelzp. 295—297°.

In Ergänzung dieses mit Cerebrin erhaltenen Ergebnisses erhält man aus dem Monobenzoylderivat der Base $C_{20}H_{43}O_3N$ von Schmelzp. 130° bei der Einwirkung von Bleitetraacetat dieselben Spaltstücke; an Stelle des Amids der Oxysäure wird jedoch Benzamid isoliert.

Von den Spaltprodukten schien uns die Verbindung $C_4H_8O_3$ die zunächst wichtigere zu sein. Die Tatsache, daß dieses kürzere Spaltstück 4 C-Atome enthält, veranlaßt uns, dem gleichzeitig entstehenden Aldehyd die Formel $C_{16}H_{32}O$ zuzuteilen, trotz einiger analytischer Unstimmigkeiten.

In wäßriger Lösung gibt die Verbinduug $C_4H_8O_3$ keine Färbung mit fuchsinschwefliger Säure. Durch diese Tatsache wird aber das Vorliegen eines Dioxyaldehyds nicht ausgeschlossen, da dieser, vielleicht in Lactolform vorliegend, ebenfalls diese Farbreaktion nicht gibt. Dioxyaldehyd und Dioxyketon sind daher in gleicher Weise in Betracht zu ziehen. Von den in der Literatur beschriebenen Verbindungen $C_4H_8O_3$ scheidet der α-Methylglycerinaldehyd CH_2OH-COH(CH_3)-CHO aus, da er kein Osazon zu bilden vermag. Den in der Literatur ebenfalls bekannten 2,3-Dioxybutyraldehyd (β-Methylglycerinaldehyd) CH_3-CHOH-CHOH-CHO haben wir dargestellt; sein p-Nitrophenylosazon erwies sich aber als verschieden von dem analogen Derivat unseres Spaltproduktes. Eine Entscheidung unter den weiteren

möglichen, Osazon-gebenden Dioxyaldehyden oder Dioxyketonen $C_4H_8O_3$ (es kommen noch 4 weitere Isomere in Betracht) haben wir bisher nicht herbeiführen können; dies ist wohl nur durch Synthese des Spaltstückes möglich. Es muß noch hervorgehoben werden, daß wir keinen leicht flüchtigen Aldehyd (Formaldehyd usw.) bei dieser Spaltung feststellen konnten.

Der Aldehyd $C_{16}H_{32}O$ von Schmelzp. 28—32° besitzt mit Sicherheit eine verzweigte Kette. Wir schließen das zuerst aus den Schmelzpunkten des Aldehyds und seiner Derivate und aus dem Vergleich mit den entsprechenden Schmelzpunkten des Palmitinaldehyds (bzw. Margarinaldehyds). In folgender Tabelle sind die Schmelzpunkte der Aldehyde und einiger ihrer Derivate einander gegenübergestellt.

	Palmitinaldehyd	Margarinaldehyd	Aldehyd $C_{16}H_{32}O$ oder $C_{17}H_{34}O$ aus Cerebrin
Schmelzpunkt . .	34°	36°	28—32°
Siedepunkt$_{9mm}$ . .	165—170°	—	163—166°
Trimerer Aldehyd Schmelzpunkt .	73—77°	77—78°	62—64°
Semicarbazon . .	104—106°	107,5—108,5°	104—104,5°
Thiosemicarbazon	109°	111°	81—83°
p-Nitrophenylhydrazon . . .	96,5°	96,5—97,5°	80—83°
2,4-Dinitrophenylhydrazon . . .	105—107° (korr.)	103—105° (korr.)	93,5—95° (korr.)

Oxydiert man die Anhydrobase $C_{20}H_{41}O_2N$ durch mehrtägiges Kochen mit Permanganat in Aceton, so erhält man eine Fettsäure $C_{16}H_{32}O_2$ von Schmelzp. 55,5—56°, die auch durch weitere Oxydation des Aldehyds $C_{16}H_{32}O$ erhalten werden kann. Auch hier zeigen Schmelzpunkt der Säure und des dargestellten Anilids: 86,5—87° das Vorliegen einer verzweigten Kette an.

Unter der Annahme, daß in dem wasserlöslichen Spaltstück $C_4H_8O_3$ der 2,4-Dioxybutyraldehyd vorliegt, könnte man sich von der oxydativen Spaltung des Cerebrins durch Bleitetraacetat folgendes vorläufige Bild machen:

$$C_{15}H_{31}-\overset{5}{C}HOH-\overset{4}{C}H-\overset{3}{C}HOH-\overset{2}{C}H_2-\overset{1}{C}H_2OH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad NH-CO-CHOH-C_{24}H_{49}$$

$$\xrightarrow[\text{acetat}]{\text{Bleitetra-}} C_{15}H_{31}CHO + CH-CHOH-CH_2-CH_2OH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \|$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad N-CO-CHOH-C_{24}H_{49}$$

$$\xrightarrow{\text{Hydrolyse}} OCH-CHOH-CH_2-CH_2OH + H_2N-CO-CHOH-C_{24}H_{49}.$$

Bezüglich der Haftstelle des Stickstoffs ist wichtig, daß die Säureamidkette nach der Einwirkung von Bleitetraacetat zunächst mit dem kürzeren Spaltstück zum großen Teil in Bindung bleibt und erst bei der Aufarbeitung des Versuchs unter Mitwirkung von Wasser aus diesem Verband als Oxysäureamid losgelöst wird. Was bei diesem durchaus vorläufigen Formelbild nicht befriedigt, ist vor allem die Tatsache, daß man nicht gut zu erklären vermag, warum das Oxydationsmittel nur zwischen den C-Atomen 4 und 5 spaltend eingreifen soll, während doch die theoretischen Voraussetzungen ebenso zwischen den C-Atomen 3 und 4 gegeben sind. Es ist zwar bekannt, daß die Spaltungsgeschwindigkeit von Glycolen durch Bleitetracetat sehr von der Raumanordnung abhängig ist[1]), und man könnte vielleicht diesen Umstand als Erklärung für das Auftreten der Spaltung nur in einer Richtung anführen.

Die in Betracht gezogenen Formeln geben auch die Möglichkeit, das durch Wasserabspaltung aus dem Cerebrin entstandene Anhydrocerebrin bzw. die aus der eigentlich zu erwartenden Spaltbase $C_{20}H_{43}O_3N$ entstandene Anhydrobase $C_{20}H_{41}O_2N$ durch Wasserabspaltung zwischen zwei räumlich nahestehenden Hydroxylgruppen der Basenhälfte des Moleküls zu erklären. Es sei jedoch davon abgesehen diese Formeln hier wiederzugeben, da alles noch von der restlosen Klärung des Spaltstückes $C_4H_8O_3$ abhängt.

Nach Abschluß der vorliegenden Versuche erhielten wir Kenntnis von einer im Jahre 1937 veröffentlichten Arbeit von Emma Ruppol[2]), die im Chem. Zentralblatt[3]) erst nach zwei Jahren referiert und uns so bekannt wurde. Nach der entsprechenden Originalarbeit hat E. Ruppol

[1]) R. Criegee, B. **64**, 262 (1931).
[2]) Bl. Soc. chim. biol. **19**, 1164 (1937). [3]) C. **1939**, II, 1299.

Cerebrin aus einer großen Menge Bäckerhefe dargestellt. Ihr Produkt hat den gleichen Schmelzp. (143—144°) wie das von uns beschriebene Produkt. Auf Grund der Analyse soll ihm aber die um ein Mol. Wasser ärmere Formel $C_{46}H_{91}O_4N$ zukommen. Nachdem unser Cerebrin beim Trocknen auch bei 140° i. V. keine Spur einer Gewichtsabnahme zeigt und trotzdem die für $C_{46}H_{93}O_5N$ erwarteten Analysenwerte gibt, müssen wir annehmen, daß E. Ruppol ein anderes Cerebrin in Händen hatte. Wie in vorliegender Arbeit gezeigt, läßt sich unser Cerebrin unter milden Bedingungen in 80% Ausbeute in das um 1 Mol. Wasser ärmere Anhydrocerebrin $C_{46}H_{91}O_4N$ überführen, für das auch wir die zu erwartenden Analysenwerte erhalten, *das aber bei 116,5° schmilzt.* Im übrigen gibt das Cerebrin von E. Ruppol bei der hydrolitischen Spaltung eine Oxysäure $C_{28}H_{56}O_3$ und eine Base $C_{18}H_{38}O_2N$, die nach ihrer Angabe mit Sphingosin identisch ist. Nun haben wir schon in der ersten Veröffentlichung über diesen Gegenstand unsere damalige Spaltbase (die jetzige Anhydrobase: $C_{20}H_{41}O_2N$) mit Sphingosin verglichen und sind auf Grund des Schmelzpunktvergleichs der Sulfate zu dem Schluß gekommen, daß beide Basen verschieden sind. Trotz des früheren klaren Ergebnisses haben wir weitere Derivate unserer Spaltbase dargestellt und ihre Schmelzpunkte mit den entsprechenden Derivaten des Sphingosins nach den Angaben in der Literatur verglichen. So schmilzt das Triacetylsphingosin bei *101—102,5°* [1]), das Diacetylderivat unserer Base bei 69—71° und das durch milde Verseifung daraus erhaltene Monoacetylderivat 79—81°; das Sphingosin-pikronolat hat den Schmelzpunkt bei 87—89° [2]), das entsprechende Derivat unserer Base schmilzt bei 161—162°. Analog fällt der Vergleich mit dem Monomethylsphingosin aus, dem einzigen gut charakterisierten Methylderivat des Sphingosins. Wir verdanken Herrn Kollegen E. Klenk eine kleine Menge Monomethyl-sphingosinhydrochlorid Schmelzp. 143°. Diese Probe haben wir in das noch unbekannte, sehr einheitlich krystallisierte Benzoylderivat vom Schmelzp. 83° übergeführt. Im Vergleich damit schmilzt das Monobenzoylderivat der Cerebrinspaltbase bei 105°, das Dibenzoylderivat bei 118°.

Diese Versuche bestätigen bzw. erweitern unsere frühere Angabe, daß sowohl Sphingosin als auch Methyl-sphingosin und Spaltbase aus Cerebrin verschieden sind, wie es übrigens auch eindeutig aus den im vorhergehenden beschriebenen Ergebnissen der oxydativen Spaltung mit Bleitetraacetat hervorgeht.

Nach all dem muß man bei den bestimmten Angaben von E. Ruppol annehmen, daß es vielleicht verschiedene Cerebrine gibt. Da uns unter den gegenwärtigen Zeitverhältnissen von E. Ruppol ein Vergleichspräparat noch nicht zur Verfügung gestellt werden konnte,

[1]) E. Klenk, H. 198, 25 (1931).
[2]) Levene, C. 1916, I, 788.

anderseits die direkte Darstellung aus einer großen Menge Hefe lange Zeit beansprucht, ist uns der Vergleich zur Zeit nicht möglich*).

Versuche.

Das für die Versuche verwendete Pilzcerebrin haben wir anfänglich nach der früher[1]) angegebenen Methode durch Extraktion der stickstoffhaltigen Rückstände der Ergosterindarstellung, wie sie bei der Firma E. Merck anfielen, dargestellt. Später zeigte es sich, daß reines Cerebrin nur auf dem Umweg über die Tetraacetylverbindung durch Verseifung, analytisch rein nur nach vielfacher Umkrystallisation zu erhalten ist.

Bezüglich der Darstellung des Tetraacetylcerebrins $C_{64}H_{101}O_9N$ haben wir der früheren Vorschrift nichts wesentliches Neues hinzuzufügen. Zur Reinigung verwendeten wir mit Vorteil längeres Kochen mit Methylalkohol bei Gegenwart von pulverförmiger Tierkohle (für 50 g Acetylcerebrin, 1 l Methanol, 3 g Tierkohle) Schmelzp. 67—68°.

Verseifung der Acetylverbindung.

10 g Acetylcerebrin wurden in 400 ccm Methanol bei 50° gelöst und bei dieser Temperatur eine Auflösung von 10 g KOH in wenig Wasser und 40 ccm Methanol zugegeben. Nach kurzer Zeit fällt bereits das in Methanol bei 50° schwer lösliche Cerebrin aus. Nach etwa $^1/_2$-stündiger Einwirkung läßt man erkalten und saugt das Cerebin ab. Nachdem man mit Wasser alkalifrei gewaschen hat, extrahiert man nach oberflächlichem Trocknen mit Methanal in der Hülse.

Farblose, haarfeine, zu Büscheln vereinigte Nadeln, Schmelzp. 141—143°. Ein noch schärfer schmelzendes Material vom Schmelzp. 143—143,5° erhält man durch 7—8-malige Umkrystallisation aus Methanol im Wechsel mit Äthanol. Die Substanz zeigt beim Trocknen selbst bei 140° i. V. keinen Gewichtsverlust.

1. 4,829 mg Subst.: 13,180 mg CO_2, 5,440 mg H_2O. — 3,310 mg Subst.: 0,061 ccm N_2 (23°, 761 mm).

*) Nach einer uns nach Fertigstellung des Manuskripts zugegangenen Privatmitteilung von E. Ruppol bestätigen ihre mit neu dargestelltem Cerebrin durchgeführten Analysen unsere Bruttoformel $C_{46}H_{93}O_8N$.

[1]) a. a. O.

2. 5,115 mg Subst.: 13,990 mg CO_2, 5,760 mg H_2O. — 3,402 mg Subst.: 0,055 ccm N_2 (25,5°, 754 mm).

$C_{46}H_{93}O_5N$ (739,7)	Ber.	C 74,6	H 12,7	N 1,9
	Gef. 1. „	74,4	„ 12,6	„ 2,1
	2. „	74,6	„ 12,6	„ 1,8.

Anhydro-cerebrin.

Anhydro-cerebrin wurde schon in der ersten Arbeit als Nebenprodukt der hydrolytischen Spaltung des Cerebrins mit methylalkoholischer Salzsäure erhalten. In 80 Proc. Ausbeute gelingt die Überführung unter folgenden milderen Bedingungen:

1 g Cerebrin wird in 100 ccm Methanol, das 0,06 g konz. Schwefelsäure enthält, 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Cerebrin geht zunächst langsam in Lösung; später scheidet sich das gebildete Anhydro-cerebrin als mehr und mehr zunehmende Trübung aus. Nach einigen Stunden wird heiß abgesaugt, die Mutterlauge weitergekocht. Zur Analyse wurde noch einigemal aus Äthanol umkrystallisiert: Schmelzp. 116,5°.

$[\alpha]_D^{23} = +15{,}6°$ (Pyridin) ($\alpha = +0{,}15°$, $c = 0{,}960$, $l = 1$ dm). Zur Analyse wurde ohne Gewichtsverlust bei 100° i. V. getr.:

4,792 mg Subst.: 13,450 mg CO_2, 5,310 mg H_2O. — 3,088 mg Subst.: 0,055 ccm N_2 (23°, 754 mm).

$C_{46}H_{91}O_4N$ (721,7)	Ber.	C 76,5	H 12,7	N 1,9
	Gef.	„ 76,5	„ 12,4	„ 2,0.

Die hydrolytische Spaltung des Anhydro-cerebrins.

Sie läßt sich nur mit verhältnismäßig scharfen Bedingungen erreichen. 1 g Anhydro-cerebrin wurde mit 30 ccm n-Propylalkohol, der 3 g konz. Schwefelsäure enthielt, 5 Stunden lang gekocht. Nach dem Erkalten wurde ferner zur Verseifung des gebildeten Propylesters der Oxysäure mit 3,5 g KOH in 5 ccm n-Propanol 1 Stunde weiter gekocht. Das nach Abkühlung sich ausscheidende K-Salz der Oxysäure wird abgetrennt und einige Male aus Eisessig umkrystallisiert. Schmelzpunkt der Oxysäure 103—105°.

Die Mutterlauge der Oxysäure wird mit viel Äther aufgenommen und der Äther alkalifrei gewaschen. Die klare

ätherische Lösung wird am Wasserbad, das Propanol über freier Flamme eingedampft, die zurückbleibende farblose Verbindung aus wenig Petroläther (Siedep. 70—90°) umkrystallisiert. Schmelzp. 82—85,5, der sich durch Umkrystallisieren aus Hexan auf 87—89° erhöhen läßt.

$[\alpha]_D^{17} = +31°$ ($CHCl_3$) ($\alpha = +0{,}53$; $c = 1{,}705$; $l = 1$ dm).

5,292 mg Subst.: 14,180 mg CO_2, 5,900 mg H_2O. — 2,731 mg Subst.: 1,100 ccm N_2 (24,5°, 754 mm).

$C_{20}H_{41}O_2N$ (327,3)	Ber.	C 73,3	H 12,6	N 4,3
	Gef.	„ 73,1	„ 12,5	„ 4,2.

Zur Reindarstellung dieser Base kann mit Vorteil auch die Vakuumdestillation herangezogen werden; sie siedet völlig unzersetzt: $Siedep._{10}$ 238°, $Siedep._{12}$ 245°. Hervorgehoben sei noch, daß man bei Durchführung der Spaltung in Butanol oder durch tagelanges Kochen mit methylalkoholischer Schwefelsäure dieselbe Base erhält; eine Alkylierung findet also nicht statt.

Bei der Beobachtung des Schmelzpunktes wurde gefunden, daß die Substanz, einige Zeit auf etwa 90° erhitzt, wieder teilweise fest wird und dann erst bei 99—100° wieder klar wird. Durch häufiges Umkrystallisieren aus Hexan oder durch kurzes Kochen mit ammoniakalischem Alkohol und darauffolgende Krystallisation aus Hexan läßt sich die Umwandlung auch erreichen. Die neue isomere Verbindung schmilzt bei 100—101,5°. In der spezifischen Drehung fanden wir keinen Unterschied.

$[\alpha]_D^{17} + 30°$ ($CHCl_3$).

4,878 mg Subst.: 13,095 mg CO_2, 5,470 mg H_2O. — 3,222 mg Subst.: 0,126 ccm N_2 (25°, 754 mm).

$C_{20}H_{41}O_2N$ (327,3)	Ber.	C 73,3	H 12,6	N 4,3
	Ger.	„ 73,3	„ 12,5	„ 4,3.

In 80-proc. Essigsäure gelöst und bei Gegenwart von Platinmohr oder Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bleiben die Basen unverändert.

Durch Benzoylierung beider Basen mit Benzoylchlorid in absolutem Pyridin wird das *Dibenzoylderivat* erhalten. Schmelzp. 117,5—118°, das durch 10 Minuten langes Kochen

mit alkoholischer Lauge unter Abspaltung einer Benzoylgruppe in das bei 105—106,5° schmelzende *Monobenzoylderivat* übergeht.

Dibenzoylderivat. 5,211 mg Subst.: 14,530 mg CO_2, 4,450 mg H_2O. — 4,110 mg Subst.: 0,097 ccm N_2 (20°, 713 mm).

$C_{34}H_{49}O_4N$ (535,5)	Ber.	C 76,2	H 9,2	N 2,6
	Gef.	„ 76,0	„ 9,6	„ 2,5.

Monobenzoylderivat. 4,032, 4,234 mg Subst.: 11,090, 11,625 mg CO_2, 3,870, 4,095 mg H_2O. — 6,474 mg Subst.: 0,191 ccm N_2 (16°, 720 mm).

$C_{27}H_{45}O_3N$ (431,1)	Ber.	C 75,1	H 10,5	N 3,2
	Gef.	„ 75,0, 74,9	„ 10,7, 10,8	„ 3,3.

Die vorhandenen Benzoylgruppen haben wir in der Weise bestimmt, daß wir das betreffende Benzoylderivat durch Kochen mit Kaliumpropylat in n-Propanollösung verseift und das in der Kälte ausgeschiedene Kaliumbenzoat nach Trocknen bei 105° zur Wägung gebracht haben.

0,4284 g Dibenzoylderivat gaben 0,2528 g K-Benzoat; Ber. 0,2561 g
0,2108 g Monobenzoylderivat „ 0,0788 g „ „ 0,0782 g.

Zur totalen Verseifung der Benzoylderivate zum Zwecke der Gewinnung der freien Base hat sich am besten die Verseifung mit KOH in n-Butanol bewährt.

Das *Acetylderivat* wird durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin dargestellt. Diacetylderivat: Schmelzp. 69—71° (aus Hexan). Durch milde Verseifung mit alkoholischer Lauge geht es in das schlechter krystallisierende Monoacetylderivat (Schmelzp. 79—80°) über. Es ist bemerkenswert, daß keines der Acetylderivate identisch ist mit dem Triacetylsphingosin, Schmelzp. 101—102,2°.

Pikrolonat. Base und Pikrolonsäure, beide in Essigester gelöst, werden zusammengegeben. Das Pikrolonat fällt beim Stehen über Nacht aus. Aus Essigester Schmelzp. 161—162°.

Oxydation der Base $C_{20}H_{41}O_2N$ mit Permanganat.

1 g Base wird in 50 ccm Aceton (über $KMnO_4$ destilliert) gelöst und unter Rückfluß gekocht. Man trägt 10 g feingepulvertes Permanganat in kleinen Anteilen ein, wobei man mit der erneuten Zugabe wartet, bis die vorhergehende Menge verbraucht ist. Gesamtdauer der Oxydation 2—3 Tage. Nach Verdampfen des Acetons und Beseitigung des Braunsteins mit Schwefelsäure und Natriumbisulfit scheidet sich die gebildete Fettsäure besonders bei schwachem Erwärmen in Form von Öltropfen ab. Sie wird mit Äther aufgenommen.

Das nach Verdampfen des Äthers verbleibende Produkt wird nach Vakuumdestillation (Siedep.$_{14}$ 200—215°) aus Aceton–Ameisensäure und noch 2-mal aus Aceton umkrystallisiert, Schmelzp. 55,5—56°.

7,14, 8,17 mg Säure verbrauchen[1]), in Alkohol–Benzol 3:1 gelöst, 0,56, 0,63 ccm $^n/_{20}$-NaOH; Indikator Phenolphtalein.

$C_{16}H_{32}O_2$ (Mol.-Gew.) Ber. 256,2, Gef. 255, 259.

Anilid der Säure wurde auf dem Wege über das (mit Thionylchlorid erhaltene) Säurechlorid durch Umsetzung mit Anilin erhalten. Zur Analyse wurde es 5-mal aus Methanol umkrystallisiert, Schmelzp. 86,5—87° (bei 60° getr.).

4,550 mg Subst.: 13,315 mg CO_2, 4,600 mg H_2O. — 2,806 mg Subst.: 0,105 ccm N_2 (26°, 749 mm).

$C_{22}H_{37}ON$ (331,3)	Ber.	C 79,7	H 11,3	N 4,23
$C_{23}H_{39}ON$ (345,3)	Ber.	C 79,9	H 11,4	N 4,0
	Gef.	„ 79,8	„ 11,3	„ 4,2.

Wir haben nach dem gleichen Verfahren *Palmitinsäureanilid* (Schmelzp. 90—91°) und *Margarinsäureanilid* (Schmelzp. 85—86°) dargestellt. Mit Margarinsäureanilid im Mischschmelzpunkt verglichen, gibt das Anilid unserer Säure merkwürdigerweise keine deutliche Depression.

Isolierung der Base $C_{20}H_{43}O_3N$ als Acetonverbindung.

Bei der in der ersten Veröffentlichung gegebenen Arbeitsvorschrift[2]) zur Spaltung des Cerebrins mit methylalkoholischer Salzsäure fällt außer der Oxysäure ein Gemisch von Basenhydrochloriden an.

Wie wir heute wissen, handelt es sich um das Gemenge der Chlorhydrate der Anhydrobase $C_{20}H_{41}O_2N$ und der eigentlichen Spaltbase $C_{20}H_{43}O_3N$. Die Trennung der beiden Basen ist nicht leicht. Eine Möglichkeit (Ätherextraktion des Gemisches der freien Basen, wodurch die leichter lösliche Anhydrobase zuerst gelöst wird) ist schon in der ersten Arbeit ausgeführt; dabei wird die schwerer lösliche Base $C_{20}H_{43}O_3N$ schließlich durch Acetonextraktion als eine bei 106—108° schmelzende Verbindung von $[\alpha]_D^{35} + 48{,}6°$ ($CHCl_3$) gewonnen[3]).

[1]) Halbmikromethode, H. 205, 118 (1932).
[2]) a. a. O., S. 85.
[3]) a. a. O., S. 90.

Besser ist es, die Trennung schon bei den Chlorhydraten durchzuführen. Das Chlorhydrat der Anhydrobase $C_{20}H_{41}O_2N$ ist in Methylalkohol–Salzsäure schwerer löslich als das der 2. Base. Die beim Einengen zuerst auftretenden Ausscheidungen von Chlorhydrat gehören daher in der Hauptsache zur Base $C_{20}H_{41}O_2N$, die in den Mutterlaugen, besonders in der Endmutterlauge, verbleibenden Chlorhydrate lassen sich mit Vorteil auf die Base $C_{20}H_{43}O_3N$ verarbeiten.

Das aus den Endmutterlaugen sich ausscheidende Chlorhydrat wird mit Natriumbicarbonat bei etwa 60° in die freie Base übergeführt, diese abgesaugt und im Vakuumexsiccator über $CaCl_2$–NaOH getrocknet. Wir haben diese Base zuerst als Acetonverbindung rein erhalten können, die man bei längerem Kochen der rohen Base mit Aceton unter Verwendung von Tierkohle erhält. Es ist die früher beschriebene, nunmehr bei 108—109,5° schmelzende Verbindung, die nach der Gleichung $2\,C_{20}H_{43}O_3N + C_3H_6O = C_{43}H_{90}O_6N_2 + H_2O$ entstanden ist. Die Substanz ist rechtsdrehend $[\alpha]_D + 15{,}5°$ ($\alpha = +0{,}18°$, $c = 1{,}163$; $l = 1$ dm, Chloroform).

5,102 mg Subst.: 13,190 mg CO_2, 5,510 mg H_2O. — 2,978 mg Subst.: 0,109 ccm N_2 (26°, 733 mm).

$C_{43}H_{90}O_6N_2$ (730,7)	Ber.	C 70,6	H 12,3	N 3,8
	Gef.	„ 70,5	„ 12,1	„ 4,0.

2 Molekulargewichtsbestimmungen im siedenden Benzol ergaben die Werte 630,0 und 598,2; sie kommen dem theoretischen Wert immerhin nahe.

0,0364 g Substanz entwickelten mit CH_3MgJ bei 85° 9,9 ccm Methan = 1,05-proc. H-Atome; bei einem Mol.-Gew. von 730,7 entspricht dies 7,7 akt. Wasserstoffatomen; die Formel $C_{43}H_{90}O_6N_2$ läßt 8,0 erwarten.

Beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren spaltet die Acetonverbindung das Aceton ab, und wir haben auf diese Weise im Destillat das Aceton quantitativ nach 2 Methoden bestimmen können: 1. Jodometrisch[1]), 2. als p-Nitrophenylhydrazon durch Fällen mit einer frisch bereiteten Lösung von p-Nitrophenylhydrazin; das Hydrazon wurde bei 105 bis 110° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

[1]) **B. 61**, 2364 (1928).

Das aus 0,2562 g, 0,1000 g Acetonverbindung abgespaltene Aceton verbrauchte 22,70, 9,27 ccm n/10 Jodlösung; ferner ergaben 0,4877 g, 0,4047 g Acetonverbindung bzw. 0,1464 g, 0,1106 g p-Nitrophenylhydrazon:

$C_{48}H_{90}O_6N_2$ (730,7) Ber. Aceton 7,94%
Gef. 8,13, 8,9, 8,9, 8,2.

Obwohl die Acetonspaltung unter relativ milden Bedingungen erfolgt, gelang es uns nicht, das Basenchlorhydrat oder die daraus in Freiheit gesetzte Base in reiner Form zu gewinnen; doch können die zu diesem Zweck unternommenen Versuche nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

N-Benzoylderivat der Base $C_{20}H_{43}O_3N$.

Benzoyliert man die Acetonverbindung, das durch Spaltung der Acetonverbindung erhaltene Chlorhydrat oder das rohe Chlorhydrat, wie es insbesondere aus den Endmutterlaugen der Spaltung des Cerebrins mit methylalkoholischer Salzsäure erhalten wird, mit Benzoylchlorid in absolutem Pyridin, so erhält man zunächst ein mehrere Benzoylgruppen enthaltendes öliges Produkt. Löst man jedoch dieses Öl im siedenden Methanol und gibt konz. wässerige Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion zu, so fällt beim Erkalten eine krystallisierte Substanz aus, die sich am besten aus Aceton in Form von farblosen Nadeln erhalten läßt, die bei 130—131° schmelzen.

$[\alpha]_D^{18} = +5{,}0°$ ($\alpha = 0{,}26°$; $c = 5{,}184$; $l = 1$ dm; Pyridin).

4,665, 4,699 mg Subst.: 12,315, 12,370 mg CO_2, 4,340, 4,300 mg H_2O. — 2,821 mg Subst.: 0,088 ccm N_2 (23°, 753 mm).

$C_{27}H_{47}O_4N$ (449,4) Ber. C 72,2 H 10,5 N 3,1
Gef. „ 72,0, 71,8 „ 10,4, 10,2 „ 3,6.

0,9834 g Benzoylderivat gaben bei Verseifung mit K-Propylat 0,3524 g K-Benzoat; Ber. für 1 Benzoylgruppe 0,3501 g.

Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid in absolutem Pyridin entsteht wieder das ölige Benzoylderivat; die zugehörige freie Base konnten wir durch Abspaltung der letzten Benzoylgruppe nicht analysenrein erhalten. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 100—105°. Aus den Oxydationsprodukten des Benzoylderivats $C_{27}H_{47}O_4N$ mit Chromsäure in Eisessig läßt sich *Benzamid* isolieren; es liegt daher die N-Benzoylverbindung vor.

Einwirkung von Bleitetraacetat auf Cerebrin.

4,5 g Cerebrin werden in 90 ccm Eisessig (über CrO_3 destilliert) unter Erwärmen gelöst, mit einer Auflösung von 3 g Bleitetraacetat in 30 ccm Eisessig, dem einige Tropfen Essigsäureanhydrid zugegeben waren, versetzt und auf dem Wasserbad auf 80—90° eine Stunde lang erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit 120 ccm Wasser gefällt, die feste Ausscheidung abgesaugt und mit Wasser bleifrei gewaschen. (Aufarbeitung der bleisalzhaltigen Mutterlauge siehe später.) Die feste Ausscheidung ist stickstoffhaltig und gibt, im reinen Eisessig gelöst, nach Zugabe von fuchsin-schwefliger Säure eine intensive blauviolette Farbreaktion. Diese Ausscheidung erwies sich als eine Mischung.

Sie wird in heißem Alkohol gelöst, heiß filtriert und der beim Erkalten sich ausscheidende Körper abgesaugt und getrocknet. Durch 20 Minuten lange Extraktion der getrockneten Abscheidung mit Petroläther (Siedep. 60—90°) werden geringe Mengen des im nachfolgenden beschriebenen Aldehyds $C_{16}H_{32}O$ abgetrennt; der in der Hülse verbliebene Rest ergibt nach der Umkrystallisation aus Äthanol eine in farblosen, gebogenen Nadeln krystallisierende Verbindung vom Schmelzp. 122,5 — 124°. Auf Grund der Elementaranalyse liegt das *Amid* der *2-Oxy-n-hexacosansäure* vor, das sich in die Oxysäure und Ammoniak spalten läßt.

5,451, 4,592 mg Subst.: 15,090, 12,725 mg CO_2, 6,240, 5,170 mg H_2O. — 2,772, 3,111 mg Subst.: 0,091 (24°, 754 mm), 0,089 (21°, 769 mm) ccm N_2.

$C_{26}H_{53}O_2N$ (411,4)	Ber.	C 75,9		H 12,5		N 3,5
	Gef.	„ 75,7, 75,6		„ 12,8, 12,6		„ 3,8, 3,4.

Zu Vergleichszwecken wurde dieses Amid aus der bei der hydrolytischen Spaltung des Pilzcerebrins früher[1]) erhaltenen Oxysäure vom Schmelzp. 102—104° dargestellt, die mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt, das als Rohprodukt mit einer ätherischen Lösung von Ammoniak umgesetzt wurde. Schmelzp. 122°; Mischschmelzpunkt ohne Depression.

Die alkoholischen Mutterlaugen (nach Abtrennung des säureamidhaltigen Teils) werden eingedampft, der Rückstand wird destilliert. Siedepunkt-Intervall bei 11 mm 150 bis

[1]) a. a. O.

240°. Die bei einer zweiten Destillation erhaltene Fraktion (Siedep.$_{11}$ 155—165°) erstarrt in der Vorlage: Schmelzpunkt 28—32°. Der Aldehyd ist auch durch eine lang dauernde Wasserdampfdestillation zu gewinnen. In Eisessig erhält man mit fuchsin-schwefliger Säure intensive blauviolette Aldehydreaktion; mit Semicarbazid-hydrochlorid bei Gegenwart von Natriumacetat in alkoholischer Lösung nach 2-stündigem Kochen das Semicarbazon, das aus Alkohol oder Dioxan analysenrein erhalten werden kann. Schmelzp. 104—104,5°.

4,514 mg Subst. (bei 80° i. V. über P_2O_5 getr.): 11,460 mg CO_2, 4,880 mg H_2O. — 2,910 mg Subst.: 0,359 ccm N_2 (23,5°, 756 mm).

$C_{17}H_{35}ON_3$ (297,3)	Ber.	C 68,8	H 11,9	N 14,1
	Gef.	„ 69,2	„ 12,1	„ 14,1.

Analog wurde durch Kochen des Aldehyds (0,1 g) mit 0,05 g Thiosemicarbazid in 1,5 ccm Alkohol das *Thiosemicarbazon* kurze, stumpfe Nadeln, Schmelzp. 81—83°, erhalten.

4,286 mg Subst. (bei 60° i.V. getr.): 10,370 mg CO_2, 4,340 mg H_2O. — 1,810 mg Subst.: 0,202 ccm N_2 (26°, 733 mm). — 3,591 mg Subst.: 2,485 mg $BaSO_4$.

$C_{17}H_{35}N_3S$ (313,3)	Ber.	C 65,1	H 11,2	N 13,4	S 10,2
$C_{16}H_{37}N_3S$ (327,3)	Ber.	„ 66,0	„ 11,4	„ 12,8	„ 9,8
	Gef.	„ 66,0	„ 11,3	„ 12,9	„ 9,5.

Die Analyse des Thiosemicarbazons spricht zugunsten einer Aldehydformel $C_{17}H_{34}O$.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Zu der auf einem Uhrglas befindlichen Eisessiglösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin fügt man die Ätherlösung des Aldehyds. Beim Reiben gelbe Nadeln des Hydrazons. Zur Analyse wurde einigemale aus Petroläther (Siedep. 30—50°) umkrystallisiert. Schmelzpunkt 93,5—95° (korr.).

4,846 mg Subst. (bei 55° i.V. getr.): 11,160 mg CO_2, 3,700 mg H_2O. — 2,455 mg Subst.: 0,297 ccm N_2 (21,5°, 750 mm).

$C_{22}H_{36}O_4N_4$ (420,3)	Ber.	C 62,8	H 8,70	N 13,3
$C_{23}H_{38}O_4N_4$ (434,3)	Ber.	„ 63,6	„ 8,9	„ 12,9
	Gef.	„ 62,8	„ 8,5	„ 13,8.

Das *p-Nitrophenylhydrazon* des Aldehyds (Schmelzp. 80—82°) krystallisiert schlechter.

Behandelt man das Gemisch von Oxysäureamid und Aldehyd $C_{16}H_{32}O$, wie es durch Fällung mit Wasser aus

der Reaktionslösung erhalten wird (vgl. S. 132) mit kochender methylalkoholischer Salzsäure unter Rückfluß, so scheidet sich beim Erkalten zunächst die Oxysäure zum größten Teil als Methylester ab. Aus dem Filtrat wird nach dem Eindampfen ein Öl erhalten, das in Äther aufgenommen und nach dem Verdampfen desselben in fettsäureähnlichen Krystallen erhalten wird. Als bestes Umkrystallisationsmittel erwies sich Essigester. Schmelzp. 63—64,5°. Es liegt die wahrscheinlich trimere Form des Aldehys $C_{16}H_{32}O$ vor, die unter der Wirkung der Säure entstanden ist und keines der im vorhergehenden beschriebenen Derivate des Aldehyds gibt.

4,483 mg Subst.: 13,112 mg CO_2, 5,285 mg H_2O.

$C_{16}H_{32}O$ (240,3) Ber. C 80,0 H 13,3 Gef. C 79,8 H 13,2.

Der gleiche polymere Aldehyd wird erhalten, wenn man das zugehörige Semicarbazon vom Schmelzp. 103° durch Kochen mit Phtalsäureanhydrid spaltet.

Zu Vergleichszwecken wurde der n-Palmitinaldehyd $C_{16}H_{32}O$ und der n-Margarinaldehyd und Derivate nach der Literatur dargestellt. Die erhaltenen Schmelzpunkte sind in der Einleitung zusammengestellt. Neu dargestellt wurden die *2,4-Dinitrophenylhydrazone* der beiden Aldehyde: n-Palmitinaldehyd, Schmelzp. 105—107° (korr.), Margarinaldehyd, Schmelzp. 103—105° (korr.), beides gelbe Nadeln. Vom Margarinaldehyd wurden ferner dargestellt: das *p-Nitrophenylhydrazon*, gelbe Nadeln, Schmelzp. 96,5—97,5° sowie das *Semicarbazon*, Schmelzp. 107,5—108,5°. Die Darstellung erfolgte nach den in dieser Arbeit für den Spaltaldehyd $C_{16}H_{32}O$ aus Cerebrin angegebenen Vorschriften.

Die zu Beginn des Versuchs abgetrennten bleisalzhaltigen, wäßrig-essigsauren Mutterlaugen wurden zunächst mit Schwefelsäure oder Natriumsulfat vom Blei befreit, wobei man einen Überschuß der Fällungsmittel vermeidet. Nach Abfiltrieren des Bleisulfats gibt das Filtrat eine deutliche Aldehydreaktion mit fuchsin-schwefliger Säure, die jedoch nach 2-maligem Ausschütteln mit Äther, wodurch noch kleine Mengen des im vorhergehenden beschriebenen Aldehyds $C_{16}H_{32}O$ entfernt werden, verschwindet.

Gibt man hierauf zur wäßrig-essigsauren Lösung eine frisch bereitete Auflösung von p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig zu, so fällt nach kurzer Zeit ein intensiv roter

Körper aus, der abgesaugt, mit 30-proc. Essigsäure gewaschen und nach dem Trocknen aus Aceton–Eisessig umkrystallisiert wird. Granatrote Nadeln. Schmelzp. 281—283° (unter Zers.).

3,945 mg Subst. (bei 105° i. V. über P_2O_5 getr.): 7,462 mg CO_2, 1,520 mg H_2O. — 2,875 mg Subst.: 0,606 ccm N_2 (24°, 717 mm).

$C_{16}H_{16}O_5N_6$ (372,1)	Ber.	C 51,6	H 4,34	N 22,6
	Gef.	„ 51,6	„ 4,3	„ 22,8.

In analoger Weise läßt sich das *2,4-Dinitrophenyl-osazon* darstellen. Aus Eisessig ziegelrote Nadeln, Schmelzp. 295—297° (unter Zers.).

5,003, 4,896 mg Subst.: 7,670, 7,280 mg CO_2, 1,270, 1,290 mg H_2O. — 2,138 mg Subst.: 0,458 ccm N_2 (22°, 750 mm).

$C_{16}H_{14}O_9N_8$ (462,2)	Ber.	C 41,56	H 3,0	N 24,2
	Gef.	„ 41,8, 41,6	„ 2,8, 3,0	„ 24,52.

Diesen Osazonen liegt eine 1,2-Dicarbonylverbindung $C_4H_6O_3$ zugrunde, die im Verlaufe der Osazondarstellung aus der Verbindung $C_4H_8O_3$ entstanden ist, die demnach als das eigentliche Spaltstück des Cerebrins zu betrachten ist. Die schwach rechtsdrehende Verbindung ist spielend löslich in Wasser und mit Wasserdämpfen nur sehr schwer flüchtig. Beim Eindampfen der wäßrig essigsauren Lösung wird sie verändert, selbst bei Anwendung von Vakuum. Einige orientierende Versuche, durch Oxydation weiteren Einblick in die Zusammensetzung zu gewinnen, haben noch zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

Da der α-Methylglycerinaldehyd $C_4H_8O_3$=CH_2OH—$C(OH)CH_3$—CHO kein Osazon zu geben vermag, haben wir den β-Methylglycerinaldehyd CH_3—CHOH—CHOH—CHO nach Wohl und Frank[1]) zu Vergleichszwecken dargestellt. Sein noch nicht bekanntes p-Nitrophenylosazon, das man übrigens direkt aus der Vorstufe der Aldehyddarstellung, dem β-Methylglycerinaldehyd-diäthylacetal durch Einwirkung einer frisch bereiteten Lösung von p-Nitrophenylhydrazin in Essigsäure als roten krystallinischen Körper erhält, wird aus Pyridin in dunkelroten Prismen vom Schmelzp. 304° (unter Zers.) erhalten. Es ist demnach verschieden von dem Osazon des Cerebrin-Spaltproduktes.

[1]) B. 35, II, 1905 (1902).

Bezüglich der *Verbindung* von *Oxysäure* mit *der Basenhälfte* ist folgender Versuch bemerkenswert:

Cerebrin (3 g) läßt sich auch in kochendem Benzol (450 ccm 3 Stunden) durch 3 g Bleitetraacetat oxydativ spalten. Für die Verbindung der Spaltstücke ist nun bemerkenswert, daß man nach Verdampfen des Benzols i. V. aus dem Rückstand mit kaltem Alkohol den Aldehyd $C_{16}H_{32}O$ mit den im vorhergehenden Versuch beschriebenen Eigenschaften isolieren kann. Aus dem nunmehr verbleibenden, in Alkohol schwer löslichen Teil gelingt es aber nicht, etwa durch Herauslösen mit verdünnter Essigsäure die Verbindung $C_4H_8O_3$ als Dinitrophenylosazon zu fällen; erst nach der hydrolytischen Spaltung durch Kochen mit methylalkoholischer Salzsäure oder 50 Proc. Essigsäure läßt sich im Filtrat des ausgeschiedenen Oxysäureesters das Dinitrophenylosazon erhalten.

Dieser Versuch zeigt, daß die Oxysäure zunächst über den Stickstoff mit dem Rest $C_4H_8O_3$ in lockerer Bindung bleibt und erst bei Anwendung hydrolytischer Mittel aus diesem Verband losgelöst wird.

Spaltung des Monobenzoylderivates der Base $C_{20}H_{43}O_3N$ vom Schmelzp. 131° (vgl. S. 131) mit Bleitetraacetat.

Bei der Spaltung dieses Benzoylderivates mit Bleitetraacetat konnten wir auch den Aldehyd $C_{16}H_{32}O$ als Semicarbazon bzw. Dinitrophenylhydrazon, ferner die Verbindung $C_4H_8O_3$ als Dinitrophenylosazon isolieren. Das an Stelle des Oxysäureamids zu erwartende Benzamid konnten wir nur einmal in krystallisiertem Zustand fassen.

Versuche mit der Oxysäure $C_{26}H_{52}O_3$ (vgl. frühere Arbeit).

Acetylderivat: durch 3-stündiges Kochen der Oxysäure mit überschüssigem Acetanhydrid und darauffolgende Zerstörung des Überschusses mit Wasser. Das sich zuerst ölig ausscheidende Produkt wird in heißem Eisessig gelöst und scheidet sich beim Erkalten krystallisiert aus. 2-mal aus Eisessig und nochmals aus Petroläther: Schmelzpunkt 74—75°.

Das Produkt kann mit Thionylchlorid in das *Säurechlorid* und dieses als Rohprodukt in absoluter ätherischer Lösung und einer Ätherlösung von Anilin zum *Anilid* umgesetzt werden. Das Anilid der acetylierten Oxysäure wurde mehrmals aus Methanol umkrystallisiert. Schmelzp. 88—89°.

5,055 mg Subst. (bei 86° i. V. getr.): 14,270 mg CO_2, 5,165 mg H_2O.

$C_{34}H_{59}O_3N$ Ber. C 77,06 H 11,2 Gef. C 76,99 H 11,4.

Oxydation der Oxysäure mit Bleitetraacetat: Zur schwach siedenden Lösung von 1 g Oxysäure (Schmelzpunkt 102—103°) in reinem Eisessig wurde eine Auflösung von 1,0 g Bleitetraacetat in Eisessig im Verlauf 1 Stunde zugegeben. Das sich beim Abkühlen ausscheidende Krystallisat besteht aus einem Aldehyd (Probe mit fuchsinschwefliger Säure) und dem Bleisalz einer Säure (Ameisensäure?). Der Aldehyd kann aus der Mischung durch Aceton herausgelöst werden; der größte Teil des Aldehyds bleibt in der Eisessigmutterlauge und kann durch Fällung mit Wasser isoliert werden. Der mit Wasserdämpfen schwer flüchtige Aldehyd ist nur sehr schwierig rein zu erhalten: Schmelzp. 72—76°. Er wird am besten in ein Derivat übergeführt:

Semicarbazon: Durch 2-stündiges Kochen des Aldehyds mit Semicarbazidhydrochlorid und Pottasche in alkoholischer Lösung erhalten. Die nach dem Erkalten sich bildende Ausscheidung wurde aus Essigester umkrystallisiert. Schmelzp. 115—115,5°.

4,420 mg Subst. (bei 70—75° i. V. getr.): 11,905 mg CO_2, 4,960 mg H_2O.

$C_{26}H_{53}ON_3$: Ber. C 73,69 H 12,62 Gef. 73,46 H 12,56.

p-Nitrophenylhydrazon: Aus einer frisch bereiteten Lösung von p-Nitrophenylhydrazin und Aldehyd in Eisessig entsteht das Hydrazon sofort. Aus Eisessig oder Methanol Schmelzp. 104—105°.

4,385 mg Subst. (bei 70—75° i. V. getr.): 11,905 mg CO_2, 4,33 mg H_2O.

$C_{31}H_{55}O_2N_3$ Ber. C 74,18 H 11,06 Gef. C 74,0 H 11,0.

Durch Oxydation des Aldehyds in Eisessiglösung mit der theoretischen Menge Chromsäure entsteht dieselbe Fettsäure $C_{25}H_{50}O_2$, Schmelzp. 81°, die wir in der ersten Arbeit durch direkte Oxydation der Oxysäure erhalten haben.

Überführung von Porphyrinen in Dioxy-chlorine durch Einwirkung von Osmiumtetroxyd[1]);

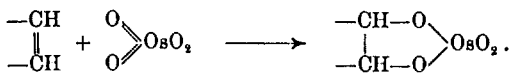
von *Hans Fischer* und *Hans Eckoldt*[2]).

Mit 3 Figuren im Text.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 14. März 1940.)

Über milde Oxydation von Porphyrinen durch Wasserstoffsuperoxyd sowie Kaliumpersulfat in konz. schwefelsaurer Lösung wurde von H. Fischer und Mitarbeitern[3]) wiederholt berichtet. Die Körper wurden damals als verwandt den Chlorinen betrachtet. Von A. Stern und Ml. Deželić[4]) wurde dann wahrscheinlich gemacht, daß die Oxygruppen an den Methinbrücken eingetreten sind, mithin es sich um Oxyporphyrine handelt. Nun hat vor kurzem R. Criegee[5]) über die Osmiumtetroxydoxydation ungesättigter organischer Verbindungen berichtet. Er zeigte, daß sich Osmiumtetroxyd unter Aufhebung einer Doppelbindung an das organische Molekül anlagert:



Es entsteht also ein Addukt, das seinem Wesen nach einen cyclischen Ester zwischen der 2-basischen Osmiumsäure H_2OsO_4 und einem 2-wertigen Alkohol darstellt.

Es lag nahe, die Einwirkung des Osmiumtetroxyds auch auf Porphyrine zu studieren, wobei als Ausgangsmaterial

[1]) 98. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle; 97. Mitteilung A. 543, 271 (1940).

[2]) Dissertation Hans Eckoldt, Technische Hochschule München, 1940.

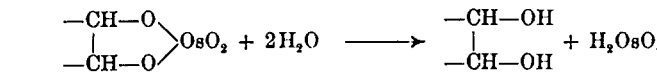
[3]) Vgl. Fischer-Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/1, S. 269.

[4]) Z. physik. Chem. (A) 179, 275 (1937).

[5]) A. 522, 75 (1936).

zunächst das leicht zugängliche Ätioporphyrin I verwendet wurde. In der Tat trat schon nach wenigen Minuten der Einwirkung in Pyridin im Spektrum des Ätioporphyrins eine neue Rotbande auf, und im Verlaufe von 2—3 Tagen schlug die Farbe der Lösung von Rot nach Grün um unter Entstehung eines Mischspektrums. Auf Grund der Befunde R. Crigees lag es nahe, die Bildung eines Osmiumsäureesters anzunehmen; eine Isolierung wurde nun nicht vorgenommen, weil osmiumhaltige Verbindungen der üblichen Elementaranalyse nicht zugänglich sind.

Nun hat jedoch R. Criegee Methoden gezeigt, wie man von diesen cyclischen Osmiumsäureestern zu den zugrunde liegenden Diolen kommen kann. Die eine dieser Methoden besteht darin, daß man den betreffenden Ester mit Natriumsulfit unter Zusatz von Wasser kocht. Dabei erreicht man eine quantitative Verseifung des Esters:



Denn Natriumsulfit bildet mit Osmiumsäure einen schwer löslichen Osmium-Natriumsulfit-Komplex. Dieser fällt aus und wird somit dem Hydrolysengleichgewicht entzogen.

Durch Anwendung dieses Verfahrens auf die grüne Reaktionslösung aus Ätioporphyrin sollte es also möglich sein, eine Dioxyverbindung zu erhalten. Diese Erwartung hat sich in der Tat bestätigt. Nach Kochen der pyridinischen Reaktionslösung mit Natriumsulfit unter Zusatz von Wasser und Aufarbeiten über Äther–Salzsäure ließ sich ein schön krystallisierter Körper isolieren, dessen Analyse gut auf den Eintritt zweier Hydroxylgruppen stimmt. Dieser Körper bildet grüne Lösungen von roter Fluorescenz und besitzt Chlorinspektrum.

Durch Einwirkung von Osmiumtetroxyd auf andere Blutfarbstoff-porphyrine, wie Deutero- und Koproporphyrin, und auf Chlorophyll-porphyrine, wie Pyrro- und Phylloporphyrin, wurden weitere Dioxykörper erhalten, deren Eigenschaften denen des Dioxykörpers aus Ätioporphyrin entsprechen. Ihre Darstellung erfolgt analog. Nur die Methode

der Osmiumsäureabspaltung wurde modifiziert; und zwar dahingehend, daß nach erfolgter Oxydation zunächst das Pyridin i. V. abgedampft und dann der Rückstand mit Methylalkohol–Wasser unter Zusatz von Natriumsulfit gekocht wurde. Dieses Verfahren, das die Rückgewinnung des Pyridins ermöglicht, ist im Falle des Ätioporphyrins nicht anwendbar, da sich nur Porphyrine, die Carboxylgruppen tragen, unter diesen Bedingungen lösen (unter Bildung der Natriumsalze).

Es wurde schon erwähnt, daß die Einwirkung von Osmiumtetroxyd auf die pyridinische Lösung von Ätioporphyrin zu einer grünen Lösung führt, die ein Mischspektrum zeigt. Die Reaktion verläuft also offenbar nicht zu 100 Proc. nach einer Richtung, sondern es entstehen mindestens 2 Körper nebeneinander. Dasselbe gilt für die Einwirkung des Osmiumtetroxyds auf die anderen obengenannten Porphyrine. Tatsächlich beobachtet man bei der Aufarbeitung über Äther–Salzsäure neben den Dioxykörpern noch grüne Farbstoffe, die im Restäther verbleiben und deren Spektrum durch eine extrem hohe Rotbande ausgezeichnet ist. Diese Verbindungen, die leider nicht zur Krystallisation gebracht werden konnten, stellen wahrscheinlich höhere Oxydationsprodukte dar, denn ihre Bildung wächst mit steigender Menge des zugesetzten Osmiumtetroxydes. Die Ausbeuten an Dioxykörpern betrugen je nach Porphyrin 5—20 Proc. d. Th.

Die folgende Tabelle soll eine Übersicht über die aus *Porphyrinen* erhaltenen *grünen* Dioxykörper vermitteln:

Dioxykörper aus	Krystallform	Schmelzpunkt in °
Ätioporphyrin	lange Prismen	über 300
Deuteroporphyrin	Nadeln	229
Cu-Salz	Nadeln	208—212
Koproporphyrin	Prismen	192 (als Rohkrystallisat)
Pyrroporphyrin	Nadeln	251
Phylloporphyrin:		
a) Ester 2	Prismen	201—205
b) Ester 1	Nadeln	286
Cu-Salz von Ester 1 .	Prismen	233

Die Dioxykörper erreichen im allgemeinen schon nach einmaligem Umkrystallisieren konstanten Schmelzpunkt; sie sind also einheitlich (vgl. auch später).

Die Oxydation des Koproporphyrins verläuft mit sehr schlechter Ausbeute. Der erhaltene Oxydationskörper konnte daher nicht zur Analyse gegeben werden. Aus seinem Spektrum, das dem der anderen Dioxykörper vollkommen analog ist, kann man jedoch schließen, daß es sich auch bei ihm um eine Dioxyverbindung handelt. — Aus Phylloporphyrin wurden, wie man sieht, zwei isomere Ester erhalten. Der Ester 1 lieferte bei der Analyse stets zu tiefe Kohlenstoff-Werte. Trotzdem dürfte an seiner Zusammensetzung als Dioxykörper nicht zu zweifeln sein, da die Sauerstoffbestimmung, die Herr Dr. Bürger freundlicherweise ausführte, gut stimmt. Ferner wurde die Substanz zur weiteren Charakterisierung in das Kupfer–Komplexsalz übergeführt. Die Analyse dieses Cu-Salzes gab gut stimmende Werte. — Ebenso lieferte der Dioxykörper aus Deuteroporphyrin bei der Analyse zu tiefe Kohlenstoff-Werte, während die Analyse seines Cu-Salzes gut stimmt.

Weiterhin wurde *Rhodoporphyrin* der Osmiumtetroxyd-Oxydation unterworfen. Hier schlägt die Farbe der Reaktionslösung von Rot nach Violett um, und der entstehende Körper, der nach Abspaltung des Osmiums und Aufarbeitung über Äther–Salzsäure isoliert werden konnte, besitzt ein Spektrum, welches dem der synthetischen Rhodine ähnelt. Seiner Zusammensetzung nach ist dieser Körper jedoch auch eine Dioxyverbindung, wie seine Analyse und die Analyse seines Cu-Salzes erkennen lassen. Dieser Dioxykörper aus Rhodoporphyrin bildet Nadeln vom Schmelzp. 262°; sein Cu-Salz krystallisiert in Prismen, die bei 233° schmelzen.

Was die Reaktionen der neuen Dioxykörper anbetrifft, so reagieren sie alle mit Jodwasserstoff–Eisessig unter Rückbildung der zugrunde liegenden Porphyrine. Weitere Reaktionen konnten wegen Materialmangels nur mit dem Dioxykörper aus Pyrroporphyrin und dem Dioxykörper aus Rhodoporphyrin durchgeführt werden. Die beiden Dioxykörper reagieren mit Benzoylchlorid in Pyridin, wie spektro-

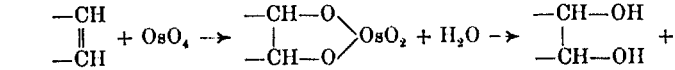
skopisch festgestellt wurde. Die Reaktionsprodukte haben höhere Salzsäurezahlen und besitzen Spektren, die gegenüber denen der ihnen zugrunde liegenden Dioxykörper durchgehend nach Rot verschoben sind. — Die beiden Dioxykörper reagieren nicht mit Hydroxylamin; nach 2-stündigem Kochen mit Hydroxylaminchlorhydrat und wasserfreier Soda in Pyridin war keine spektroskopische Veränderung zu bemerken. — Die beiden Dioxykörper reagieren ferner mit Bromwasserstoff–Eisessig, wie sich spektroskopisch zeigte. Die entstandenen Farbstoffe sind rot und besitzen charakteristische Spektren. — Einwirkung von Schwefelsäure–Oleum führt bei dem Dioxykörper aus Rhodoporphyrin zu einer in prachtvollen Nadeln krystallisierenden Substanz, deren Analyse gut auf einen Anhydrokörper stimmt. Der Anhydrokörper schmilzt bei 254°, seine Lösungen sind kirschrot und zeigen ein Spektrum, das an das des Phäoporphyrin a_5 erinnert. Nur ist die Rotbande wesentlich verstärkt. Man könnte vermuten, daß unter der Wirkung von Schwefelsäure–Oleum Rhodinbildung eingetreten ist[1]). Tatsächlich handelt es sich bei diesem Körper jedoch nicht um eine Verbindung von der Art der synthetischen Rhodine. Das geht aus der Methoxylbestimmung, die die Anwesenheit noch zweier Methoxylgruppen anzeigt, einwandfrei hervor. Auch ist die Verdinreaktion mit Eisessig negativ[2]). Die Bildung des Anhydrokörpers wird man sich vielmehr so vorzustellen haben, daß zwischen den beiden Oxygruppen des Ausgangsmaterials Wasser ausgetreten ist. — Wenn man den Dioxykörper aus Rhodoporphyrin 24 Stunden in konz. Salzsäure stehen läßt, bildet sich ein Farbstoff, der in Spektrum und Salzsäurezahl mit dem Anhydrokörper identisch ist. — Auch der Dioxykörper aus Pyrroporphyrin reagiert mit Schwefelsäure–Oleum und mit konz. Salzsäure zu neuen Farbstoffen, die gleiche Salzsäurezahl besitzen und spektroskopisch identisch sind. — Die Einheitlichkeit der Dioxykörper aus Pyrro- und Rhodoporphyrin ergibt sich einmal daraus, daß ihre Rohkrystallisate bereits nach einmaligem Umkrystalli-

[1]) Vgl. H. Fischer, A. Treibs u. H. Helberger, A. 466, 243 (1928).
[2]) Vgl. H. Fischer, E. Haarer u. F. Stadler, H. 241, 219 (1936).

sieren Schmelzpunktskonstanz erreichen. Sie wurde weiterhin bestätigt durch die chromatographische Adsorptionsanalyse: Die beiden Farbstoffe verhalten sich gegenüber Talkum in Chloroform vollkommen einheitlich. An Aluminiumoxyd können die Dioxykörper übrigens nicht chromatographiert werden, da sie von diesem Adsorptionsmittel hartnäckig in oberster Schicht festgehalten werden.

Von Interesse war die Frage, ob unter dem Einfluß des Natriumsulfits, das ja an der Entstehung der Dioxykörper mit beteiligt ist, irgendwelche sekundäre Reaktionen stattfinden. Deshalb wurden Pyrro- und Rhodoporphyrin, sowie die aus ihnen entstandenen Dioxykörper mit Natriumsulfit in Methylalkohol–Wasser 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. In keinem Fall trat eine spektroskopisch wahrnehmbare Veränderung ein.

Die Analysen der Dioxykörper zeigen, daß zwei Hydroxylgruppen in das Porphyrinmolekül eingetreten sind. Sie geben jedoch keine Auskunft darüber, ob die beiden Hydroxylgruppen von dem Porphyrinsystem addiert wurden, oder ob Substitution zweier Wasserstoffatome des Porphyrins durch Hydroxylgruppen erfolgte. Im letzteren Falle wären die Dioxykörper Dioxyporphyrine. Zwischen den beiden Möglichkeiten — Substitution oder Addition — entscheidet die Bildungsweise der Dioxykörper. Aus der Gleichung;



folgt zwingend, daß die beiden Hydroxylgruppen an eine der Doppelbindungen des Porphyrinmoleküls addiert wurden.

Tatsächlich unterscheiden sich die neuen Dioxykörper ja auch grundlegend von den Dioxyporphyrinen. Diese spalten leicht Sauerstoff ab, jene sind stabil. Dioxymesoporphyrin von H. Fischer und A. Rothhaas[1]) reagiert nicht mit Jodwasserstoff–Eisessig, die neuen Dioxykörper reagieren glatt mit Jodwasserstoff-Eisessig. Die Dioxyporphyrine reagieren mit Hydroxylamin[2]), hier tritt keine Oximbildung ein. Während sich die Oxyporphyrine gegenüber Benzoylchlorid negativ

[1]) A. 482, 1 (1930). [2]) H. 255, 1 (1938).

verhalten, reagieren die neuen Dioxykörper aus Pyrro- und Rhodoporphyrin mit diesem Reagens. Auch spektroskopisch besteht ein Unterschied. Schon bei visueller Betrachtung sieht man, daß die Spektren der Dioxyporphyrine von denen der Chlorine verschieden sind, während die neuen Dioxykörper (mit Ausnahme des Körpers aus Rhodoporphyrin) Spektren besitzen, die denen der Chlorine vollkommen gleichen.

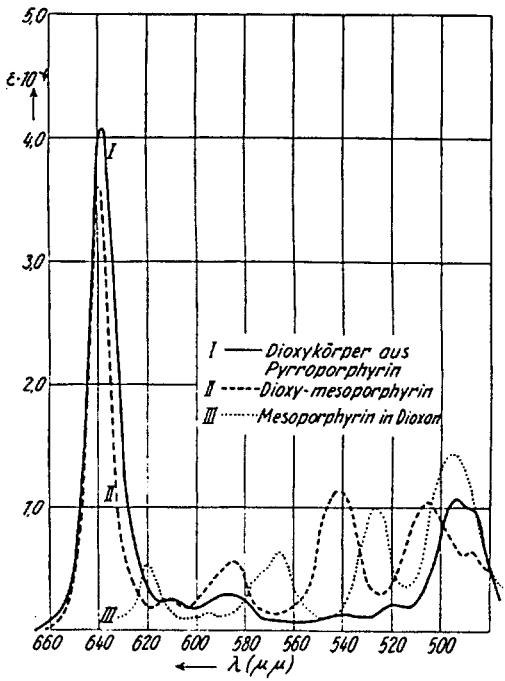


Fig. 1.

Das wird bestätigt durch die quantitative Messung der Lichtabsorption. A. Stern und M. Deželić[1]) haben die Absorptionskurve des Dioxymesoporphyrins aufgenommen (vgl. Fig. 1, Kurve II). Dabei ergab sich, daß das Spektrum des Dioxymesoporphyrins Porphyrintyp besitzt. Denn die Frequenzabstände

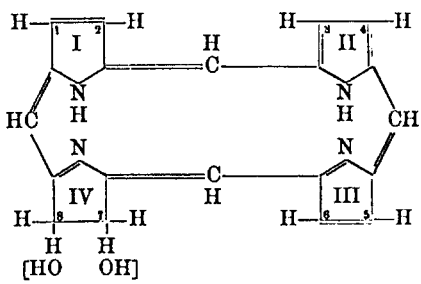
[1]) Z. physik. Chem. (A) 178, 275 (1937).

der Bandenmaxima dieses Spektrums sind fast die gleichen wie die derjenigen des Spektrums des Mesoporphyrins (Kurve III). Andererseits wurde das Absorptionsspektrum des neuen Dioxykörpers aus Pyrroporphyrin von Fräulein Dr. F. Pruckner gemessen. Die erhaltene Absorptionskurve weist echten Chlorintyp auf (Kurve I).

Die neuen Dioxykörper stellen also Verbindungen dar, die durch Addition zweier Hydroxylgruppen an eine Doppelbindung des Porphyrinsystems entstanden sind. Es erhebt sich nun die Frage, an welche Doppelbindung des Systems diese Addition erfolgte.

Mit Ausnahme des Dioxykörpers aus Rhodoporphyrin zeigen die hier beschriebenen Verbindungen ein typisches Chlorinspektrum (vgl. oben). Daraus kann man schließen, daß ihnen dasselbe Konstitutionsprinzip zugrunde liegt wie den Chlorinen. Die Hydroxylgruppen werden sich also an den Kern I, III oder IV des Porphyrinmoleküls angelagert haben, so daß einer von diesen drei Kernen in einen Pyrrolinkern übergegangen ist. Die neuen Dioxykörper kann man demnach als *Dioxychlorine* bezeichnen.

Für die „natürlichen" Chlorine ist die Stellung der „überzähligen" Wasserstoffatome am Kern IV durch oxydativen Abbau bewiesen worden[1]). Die analytischen Chlorine besitzen also folgendes Grundgerüst:



Von großem Interesse wäre es, wenn die Addition der beiden Hydroxylgruppen, die zu der Entstehung der neuen Dioxykörper führt, wie im Formelbild angedeutet, auch am

[1]) H. Fischer u. H. Wenderoth, A. 537, 170 (1939).

Kern IV stattgefunden hätte. In diesem Falle entsprächen die Dioxykörper den „natürlichen" Chlorinen.

Es ist jedoch auch denkbar, daß sich die Hydroxylgruppen an den Kern I oder III angelagert haben. Dann leiteten sich die hier beschriebenen Dioxykörper von einem Grundgerüst ab, das sich von demjenigen der analytischen Chlorine durch eine andere Lage des Pyrrolinkernes unterscheidet.

In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß vier isomere Mesopyrrochlorine bekannt sind, deren Isomerie durch verschiedene Lage des Pyrrolinkernes gedeutet wurde. So

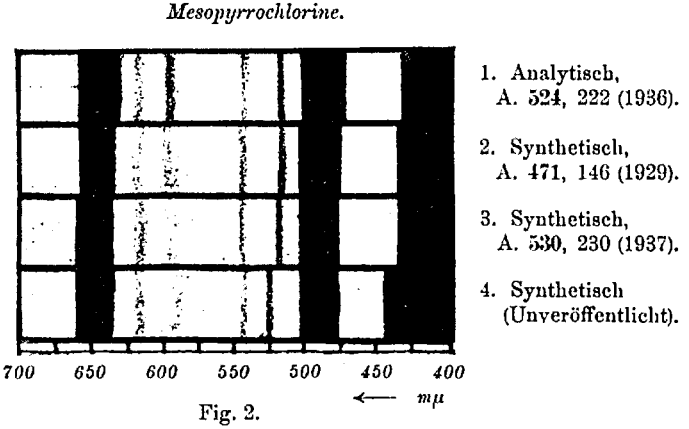

Mesopyrrochlorine.
1. Analytisch, A. 524, 222 (1936).
2. Synthetisch, A. 471, 146 (1929).
3. Synthetisch, A. 530, 230 (1937).
4. Synthetisch (Unveröffentlicht).
700 650 600 550 500 450 400
← mμ

Fig. 2.

kennt man einmal das analytische Mesopyrrochlorin, das von H. Fischer, K. Herrle und H. Kellermann[1]) aus Mesorhodochlorin erhalten wurde. Von diesem verschieden ist ein synthetisches Mesopyrrochlorin, das bei der Hydrierung von Pyrroporphyrin in Dioxan mit Raneynickel als Katalysator entsteht[2]). Ein drittes Mesopyrrochlorin wurde durch Einwirkung von Natriumäthylat auf Pyrroporphyrin synthetisiert[3]). Und schließlich ist noch ein weiteres synthetisches Mesopyrrochlorin bekannt, das aus Pyrrohämin

[1]) A. 524, 222 (1936).
[2]) H. Fischer u. K. Herrle, A. 530, 230 (1937).
[3]) A. Treibs u. E. Wiedemann, A. 471, 146 (1929).

bei der Behandlung mit Natrium–Butylalkohol erhalten wurde[1]). Die isomeren Mesopyrrochlorine sind spektroskopisch verschieden, wie aus der Zeichnung ihrer Spektren (vgl. Fig. 2, S. 146), für deren Anfertigung wir Herrn Dipl.-Ing. E. A. Dietl danken, hervorgeht.

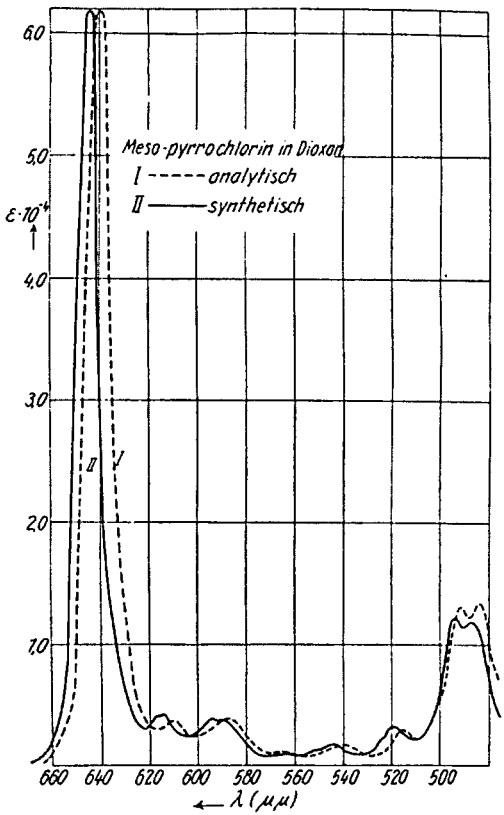


Fig. 3.

Die Absorptionskurve des analytischen Mesopyrrochlorins wurde von A. Stern und H. Molvig[2]) aufgenommen (vgl. Fig. 3, Kurve I). Fräulein Dr. F. Pruckner hat dankenswerterweise das Spektrum des synthetischen Mesopyrro-

[1]) Unveröffentlicht. [2]) Z. physik. Chem. (A) 178, 161 (1937).

chlorins von H. Fischer und K. Herrle (vgl. oben) ausgemessen (Kurve II).

An welchen „Pyrrolkern" die beiden Hydroxylgruppen der neuen Dioxychlorine tatsächlich getreten sind, wird ihre oxydative Spaltung mit Chromsäure–Schwefelsäure lehren. Doch zu dieser Oxydation ist mehr Material erforderlich als bisher zur Verfügung stand. Wegen Materialmangels konnte leider auch nicht versucht werden, die Dioxykörper in optisch aktive Formen zu zerlegen. Eine solche Zerlegung sollte möglich sein, da die Addition der Hydroxylgruppen an das Porphyringerüst zu der Ausbildung zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome geführt haben muß.

Die Osmiumtetroxyd-Oxydation läßt sich auch auf synthetische Rhodine übertragen. Aus der 1,4-Dipropyl-2,3,5,8-tetramethyl-7,γ-propanonporphin-6-propionsäure[1]) wurde ein Körper erhalten, dessen Analyse auf den Eintritt zweier Hydroxylgruppen hinweist. Sein Ester krystallisiert in langen Prismen, die nach einmaligem Umkrystallisieren den konstant bleibenden Schmelzpunkt von 223° erreichen. Ebenso liefert Mesorhodin bei der Osmiumtetroxyd-Oxydation einen Dioxykörper, dessen Ester Parallelogramme vom Schmelzpunkt 184° bildet. Auch dieser Körper erreicht nach einmaligem Umkrystallisieren Schmelzpunktskonstanz. Das ist insofern bemerkenswert, als Mesorhodin aus einem Gemisch von zwei Komponenten besteht, deren Trennung bisher noch nicht gelungen ist[1]). — Beide Dioxykörper sind in Lösung schmutziggrün und zeigen ein Spektrum, das dem der Chlorine ähnelt.

Zum Schluß sei noch über eine neue Darstellung von Protoporphyrin IX-dimethylester und die Gewinnung einiger Komplexsalze berichtet.

Zur Darstellung von Protoporphyrin IX-dimethylester ging man bisher stets von freiem Protoporphyrin aus, das man mit Methylalkohol–Chlorwasserstoff[2]) oder besser mit Diazomethan[3]) veresterte. Für die Gewinnung von Protoporphyrin selbst kam vor allem die Einwirkung von Ameisen-

[1]) H. Fischer u. C. G. Schröder, A. 537, 250 (1939).
[2]) H. Fischer u. B. Pützer, H. 154, 37 (1926).
[3]) H. Fischer u. H. Medick, A. 517, 245 (1935).

säure–Eisen auf Hämin nach H. Fischer und B. Pützer[1]) in Frage.

Nun wurde gefunden, daß sich beide Reaktionen, Porphyrinbildung aus Hämin und Veresterung, in einer Operation ausführen lassen, wenn man Hämin in Methylalkohol suspendiert, Hydrazinhydrat zugibt und in die so entstandene Hämochromogenlösung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung einleitet. Aus der Reaktionslösung erhält man durch Aufarbeiten über Äther–Salzsäure Protoporphyrin-dimethylester von großer Reinheit. Er wurde durch Spektrum, Analyse, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Material anderer Darstellung identifiziert. Die Ausbeute an Rohkrystallisat beträgt 50 Proc. d. Th. — Diese neue Methode gestattet also, Protoporphyrinester direkt aus Hämin darzustellen. Sie wird immer dann von Vorteil sein, wenn man sich schnell in den Besitz von kleineren Mengen des Esters setzen will.

In neuerer Zeit hat W. F. Ross[2]) entsprechend dem Verfahren von H. Fischer und A. Dürr[3]) Protoporphyrin-dimethylester mit Propoxymagnesiumbromid behandelt. Die resultierende Verbindung, die bei 223—225° schmolz, sprach er als das Phyllin des Protoporphyrinesters an. Er führte jedoch nur eine Stickstoffbestimmung der Substanz durch. Auch erbrachte er keinen Beweis dafür, daß die Vinylgruppen des Protoporphyrins bei der Komplexsalzbildung intakt geblieben waren.

Daher erschien es angebracht, das von W. F. Ross beschriebene Phyllin noch einmal darzustellen. Anstatt einer bei 223—225° schmelzenden Substanz wurde ein Körper erhalten, der bei 245° schmilzt. Er stellt das Phyllin des Protoporphyrin-dimethylesters dar, wie durch seine vollständige Analyse und seine Reaktion mit Salzsäure, die zu Protoporphyrin zurückführt, nachgewiesen wurde.

Auch das Phyllin des Deuteroporphyrin-dimethylesters wurde dargestellt, wobei ebenfalls nach H. Fischer und A. Dürr[3]) verfahren wurde. Es bildet kurze Nadeln, deren

[1]) H. **154**, 37 (1926).
[2]) J. of Biol. Chem. **1939**, Nr. 1, S. 163.
[3]) A. **501**, 107 (1933).

Schmelzpunkt bei 248° liegt. Trotzdem das zur Analyse gegebene Material bis zur Schmelzpunktskonstanz umkrystallisiert worden war, wurden leider keine stimmenden Analysenzahlen erhalten. Vielleicht ist eine Carbmethoxygruppe teilweise mit in Reaktion getreten.

Schließlich wurden noch die Mangansalze von Ätioporphyrin und von Mesoporphyrin-dimethylester, die zu Belichtungsversuchen gebraucht wurden, neu dargestellt.

Versuche.

Dioxychlorin aus Ätioporphyrin.

150 mg Ätioporphyrin werden in absolutem Pyridin gelöst. Zu der kalten Lösung gibt man 150 mg Osmiumtetroxyd in 10 ccm absolutem Äther. Im Verlaufe von wenigen Tagen schlägt die Farbe der Lösung von Rot nach Grün um, wobei das Porphyrinspektrum fast vollständig verschwindet und einem Chlorinspektrum Platz macht. Letzteres ist jedoch nicht rein, sondern weist zwei starke Rotbanden auf.

Zur hydrolytischen Abspaltung der Osmiumsäure wird nunmehr mit 20 ccm Wasser und 1,5 g Natriumsulfit versetzt und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht filtriert man von dem schwarzen Niederschlag ab. Die Filtrate aus 2 Ansätzen werden gemeinsam über Äther aufgearbeitet:

Mit verdünnter Salzsäure wird zuerst das Pyridin ausgewaschen, dann schüttelt man mit Wasser durch und fraktioniert mit Salzsäure. Mit 4-proc. Salzsäure wird nichtumgesetztes Ätioporphyrin ausgezogen. Das Dioxychlorin schüttelt man mit 12-proc. Salzsäure aus und bringt es durch Zugabe von Ammoniak in frischen Äther. Dann wird mit destilliertem Wasser neutral gewaschen. Der Äther ist grün gefärbt und zeigt rote Fluorescenz. Nach dem Trockenfiltrieren engt man den Äther auf etwa 5 ccm ein. Durch Zugabe von wenig Methanol bringt man zur Krystallisation, indem man noch so lange zum Sieden erhitzt, bis der Äther vollkommen durch Methylalkohol verdrängt ist. Oft erfolgt die Krystallisation erst nach längerem Stehen.

Lange, an den Ecken abgeschrägte Prismen. Ausbeute etwa 10 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde einmal aus Pyridin–Methylalkohol umkrystallisiert. Schmelzp. über 300°.

4,587 mg Subst. (bei 70° i. Hochv. getr.): 12,590 mg CO_2, 3,220 mg H_2O. — 2,731 mg Subst.: 0,283 ccm N_2 (25°, 717 mm).

$C_{32}H_{40}O_2N_4$ (512,44)	Ber.	C 74,94	H 7,89	N 10,94
	Gef.	„ 74,86	„ 7,86	„ 11,20.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 661,0 ... 657,6—635,1; 646,3 II. 617,9—612,3; 615,1 III. 602,4—584,6; 593,5

IV. 548,6—540,1; 544,3 V. 523,8—522,1; 523,0 VI. 508,0 ... 503,2—482,4; 492,8

End-Abs. 426,1.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, III, V, II, IV.

Der Restäther ist noch stark grün gefärbt und zeigt ein Mischspektrum, in dem eine extrem hohe Rotbande auffällt.

Dioxychlorin aus Deuteroporphyrin.

150 mg Deuteroporphyrin-dimethylester werden in absolutem Pyridin gelöst und kalt mit 150 mg Osmiumtetroxyd in 10 ccm absolutem Äther versetzt. Wenn nach einigen Tagen die Farbe der Lösung von Rot nach Grün umgeschlagen ist und das Porphyrinspektrum fast völlig in ein unreines Chlorinspektrum übergegangen ist, wird das Pyridin i. V. abgedampft. Der Rückstand wird mit 1,5 g Natriumsulfit in 40 ccm Methylalkohol und 20 ccm Wasser 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht wird abfiltriert. Die Filtrate aus 2 Ansätzen werden gemeinsam über Äther aufgearbeitet: Zunächst treibt man mit wenigen Tropfen verdünnter Salzsäure die Farbstoffe (die als Natriumsalze vorliegen) aus der wäßrig-methylalkoholischen Phase in den Äther. Nun wird mit sehr wenig Wasser gewaschen, da die Farbstoffe beträchtlich wasserlöslich sind. Dann wird mit überschüssigem Diazomethan in Äther verestert. Schließlich fraktioniert man mit Salzsäure: mit 1-proc. Salzsäure wird nicht umgesetztes Deuteroporphyrin entfernt. Das Dioxychlorin entzieht man mit 5-proc. Salzsäure und treibt es durch Zugabe von Ammoniak in frischen

Äther. Mit stark verdünnter Natronlauge wird verseiftes Material entfernt. Dann wird der Äther, der grün gefärbt ist und rot fluoresciert, neutral gewaschen, trocken filtriert und auf etwa 10 ccm eingeengt. Schöne Krystallisation in Nadeln. Ausbeute etwa 15 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde 2-mal aus Pyridin–Methylalkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt 229°.

3,785 mg Subst. (bei 70° i. Hochv. getr.): 9,141 mg CO_2, 2,079 mg H_2O. — 3,218 mg Subst.: 0,290 ccm N_2 (23°, 719 mm).

$C_{32}H_{36}O_6N_4$ (572,40) Ber. C 67,09 H 6,35 N 9,79
Gef. „ 65,87 „ 6,15 „ 9,83.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 650,8—631,9; (641,3) II. 613,7—608,7; (611,2) III. 589,7—584,0; (586,8)
IV. 546,7—536,3; (541,5) V. 524,4—515,3; (519,8) VI. 509,1 ... 503,1—479,8; (491,4)
End-Abs. 420,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, III, V, II, IV.

Der Restäther ist grün gefärbt. Mit 15-proc. Salzsäure wurden Zwischenfraktionen entfernt. Dann wurde neutral gewaschen, mit Diazomethan nachverestert und eingeengt: Krystallisation in Spuren. Der Körper ist in Äther grün und zeigt ein Chlorinspektrum, dessen Rotbande gegenüber der des Dioxychlorins stark nach Rot verschoben ist.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 685,2—658,8; (672,0) II. 637,7 (max.); III. 618,0—603,4; (610,7)
IV. 524,2—518,8; (521,5) V. 494,2—484,2; (489,2) End-Abs. 417,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, III, II.

Kupfer-Komplexsalz. 150 mg reines Dioxychlorin aus Deuteroporphyrin werden in Chloroform gelöst und mit der berechneten Menge Kupferacetat in Methylalkohol versetzt. Man erhitzt so lange am Wasserbad, bis das Spektrum des Dioxychlorins vollständig in das 2-bandige Spektrum des Kupfersalzes übergegangen ist. Durch Einengen der Lösung und Zugabe von Methylalkohol wird das Kupfersalz zur Krystallisation gebracht. Zur Analyse wurde einmal aus Pyridin-Methylalkohol umkrystallisiert. Nadeln. Schmelzp. 208—212°.

4,098 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 9,074 mg CO_2, 2,044 mg H_2O, 0,530 mg CuO. — 3,590 mg Subst.: 0,289 ccm N_2 (22°, 719 mm).

$C_{32}H_{34}O_6N_4Cu$ (633,95) Ber. C 60,57 H 5,42 N 8,84 Cu 10,03
Gef. „ 60,39 „ 5,58 „ 8,81 „ 10,33.

Oxydationsprodukt aus Koproporphyrin.

Die Darstellung erfolgt analog wie die des Dioxychlorins aus Deuteroporphyrin. Zur Isolierung arbeitet man über Äther–Salzsäure auf. Man überführt in Äther, wäscht mit wenig destilliertem Wasser, verestert mit Diazomethan und entfernt nicht umgesetztes Koproporphyrin mit 1-proc. Salzsäure. Dann wird mit 5-proc. Salzsäure in frischen Äther getrieben und wie üblich aufgearbeitet. Mit Methylalkohol wird zur Krystallisation gebracht. Prismen. Ausbeute unter 5 Proc. d. Th. Schmelzp. 192°.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 663,1—633,4; (648,2) II. 619,5—614,6; (617,1) III. 597,5—590,2; (593,8)
IV. 550,7—541,4; (546,0) V. 526,5 (max.); VI. 508,3—482,6; (495,4) End-Abs. 529,7.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, III, V, II, IV.

Der Restäther ist grün gefärbt und zeigt ein unreines Chlorinspektrum.

Dioxychlorin aus Pyrroporphyrin.

Die Oxydation des Pyrroporphyrins und die hydrolytische Abspaltung der Osmiumsäure erfolgen, wie bei der Darstellung des Dioxychlorins aus Deuteroporphyrin näher beschrieben wurde. Die Filtrate aus zwei Ansätzen werden gemeinsam über Äther aufgearbeitet. Man überführt in 3 Liter Äther und wäscht mit destilliertem Wasser. Mit 1,5-proc. Salzsäure wird nicht umgesetztes Pyrroporphyrin ausgezogen. Das Dioxychlorin entnimmt man mit 5-proc. Salzsäure und treibt es durch Zugabe von Ammoniak in 3 Liter frischen Äther. Dann wird mit Diazomethan verestert und wie üblich aufgearbeitet. Mit Methanol bringt man zur Krystallisation. Ausbeute etwa 15 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde 2-mal aus Pyridin–Methanol umkrystallisiert. Schöne prismatische Nadeln. Schmelzp. 251°.

4,809 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 12,467 mg CO_2, 2,997 mg H_2O. — 2,716 mg Subst.: 0,260 ccm N_2 (25°, 715 mm).

$C_{32}H_{38}O_4N_4$ (542,42) Ber. C 70,80 H 7,08 N 10,33
Gef. „ 70,71 „ 6,97 „ 10,32.

Farbe in Äther: grün, rote Fluorescenz.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 658,0—629,6 ... 625,0; (643,8) II. 616,4—611,2; (613,8) III. 595,6—584,6; (590,1)
IV. 548,3—541,4; (544,9) V. 526,6—523,1; (524,8) VI. 508,3—482,4; (495,3) End-Abs. 429,7.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, III, V, II, IV.

Der Restäther ist grün und zeigt ein unreines Chlorinspektrum mit sehr hoher Rotbande.

Benzoylderivat. Einige mg des Dioxychlorins werden in Pyridin gelöst und mit ein paar Tropfen Benzoylchlorid versetzt. Man läßt 48 Stunden stehen. Dann wird über Äther-Salzsäure aufgearbeitet.

2—6-proc. Salzsäure: Vorfraktionen. 10—15-proc. Salzsäure: Hauptmenge. Farbe in Äther blaustichiges Rot.

Spektrum in Äther:

I. 657,4—644,1 (650,7) ... 635,9; II. 623,6 (max.);

III. 604,7 ... 597,9—588,3 (593,1); IV. 567,5 (max.); V. 533,0—529,1 (531,0);

VI. 508,5—489,7 (499,1); End-Abs. 428,3.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, V, III, II, IV.

Das Spektrum ist gegenüber dem des Ausgangsmaterials nach Rot verschoben.

Dioxychlorin aus Pyrroporphyrin und Bromwasserstoff-Eisessig.

Einige mg des Dioxychlorins werden in einem Reagenzglas mit Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Dann wird das Reagenzglas zugeschmolzen und 24 Stunden auf 40° erhitzt. Die Reaktionslösung wird über Äther-Salzsäure aufgearbeitet.

2-proc. Salzsäure: Porphyrin, das mit Pyrroporphyrin spektroskopisch identisch ist.

8-proc. Salzsäure: Der Farbstoff zeigt ein Porphyrinspektrum, dessen 4. und 5. Linie gegenüber den entsprechenden Linien des Spektrums des Pyrroporphyrins deutlich nach Rot verschoben sind.

Spektrum in Äther:

I. 622,2 (max); II. 580,7 ... 568,8—565,8 (567,3); III. 538,1—531,5 (534,8);

IV. 507,1—497,1 (502,1); End-Abs. 424,8.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, III, II, I.

Restäther: Der Farbstoff ist spektroskopisch identisch mit demjenigen, der aus dem Dioxychlorin unter der Einwirkung von Schwefelsäure-Oleum entsteht (vgl unten).

Dioxychlorin aus Pyrroporphyrin und Schwefelsäure-Oleum.

Einige mg des Dioxychlorins werden in ein paar Tropfen konz. Schwefelsäure gelöst. Zu dieser Lösung fügt man das gleiche Volumen

Oleum (20 Proc. SO_3) und läßt 5 Minuten stehen. Dann wird auf Eis gegossen, mit Äther aufgenommen und mit Salzsäure fraktioniert.

Die Hauptmenge geht in 15-proc. Salzsäure und wird daraus in frischen Äther getrieben. Farbe: blaustichiges Rot. Das Spektrum erinnert an das der synthetischen Rhodine.

Spektrum in Äther:

I. 648,0—634,2 (641,1) ... 626,3; II. 611,6 (max.); III. 598,0 ... 585,2—580,3 (582,8);
IV. 546,0—536,3 (541,2); V. 512,0—501,0 (506,5); End-Abs. 435,0.

Reihenfolge der Intensitäten I, IV, V, III, II.

Dioxychlorin aus Pyrroporphyrin mit konz. Salzsäure.

Man läßt einige mg des Dioxychlorins 48 Stunden in konz. Salzsäure stehen. Dann wird in Äther übergeführt und mit Salzsäure fraktioniert.

2—6-proc. Salzsäure: Vorfraktionen.

15-proc. Salzsäure: Hauptmenge. Der Farbstoff ist spektroskopisch identisch mit demjenigen, der durch Schwefelsäure-Oleum entsteht.

Dioxychlorin aus Phylloporphyrin.

a) *Ester 1.* Die Oxydation und die hydrolytische Abspaltung der Osmiumsäure erfolgen wie bei der Darstellung des Dioxychlorins aus Deuteroporphyrin näher beschrieben wurde. Die Filtrate aus zwei Ansätzen werden gemeinsam über Äther–Salzsäure aufgearbeitet: nicht umgesetztes Phylloporphyrin wird mit 0,5-proc. Salzsäure ausgezogen. Dann schüttelt man mit 6-proc. Salzsäure aus und treibt in frischen Äther. Nach Verestern mit Diazomethan wird auf etwa 10 ccm eingeengt. Es erfolgt Krystallisation. Ausbeute etwa 10 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde 2-mal aus Pyridin–Methanol umkrystallisiert. Nadeln. Schmelzp. 286°.

4,828 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 12,450 mg CO_2, 2,986 mg H_2O. — 3,665 mg Subst.: 0,338 ccm N_2 (22°, 719 mm). — 3,448 mg Subst.: 1,808 mg AgJ. — 6,609 mg Subst.: 0,847 mg H_2O.

$C_{33}H_{40}O_4N_4$ (556,44)

Ber.	C	71,17	H	7,26	N	10,07	$1OCH_3$	5,58	O 11,50
Gef.	„	70,35	„	6,92	„	10,10	„	6,93	„ 11,38.

Farbe in Äther: schmutziges Grün, rote Fluorescenz.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 656,6—630,1; 643,3 II. 591,4—587,7; 589,5 III. 546,2—530,4; 538,3

IV. 516,1—492,2; 504,2 End-Abs. 432,8.

Reihenfolge der Intensität: I, IV, II, III.

Der Restäther ist grün und zeigt ein unreines Chlorinspektrum mit sehr hoher Rotbande.

Kupfer-Komplexsalz. Die Darstellung erfolgt analog wie die des Kupfersalzes des Dioxychlorins aus Deuteroporphyrin. Zur Analyse wurde einmal aus Chloroform-Methanol und einmal aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert: prachtvolle lange Prismen. Schmelzp. 233°.

3,637 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 8,502 mg CO_2, 1,967 mg H_2O, 0,460 mg CuO. — 4,418 mg Subst.: 0,370 ccm N_2 (21°, 720 mm).

$C_{33}H_{38}O_4N_4Cu$ (617,99) Ber. C 64,08 H 6,21 N 9,07 Cu 10,29
Gef. „ 63,75 „ 6,05 „ 9,23 „ 10,11.

b) *Ester 2.* Die Mutterlauge des Esters 1 wird mit Methanol versetzt und weiter eingeengt. Zuerst krystallisiert eine Mischung von Ester 1 und 2 aus, später reiner Ester 2. Ausbeute 5—10 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde einmal aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert. Prismen. Schmelzp. 201—205°.

3,618 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 9,473 mg CO_2, 2,218 mg H_2O. — 3,279 mg Subst.: 0,295 ccm N_2 (23°, 724 mm). — 4,530 mg Subst.: 1,810 mg AgJ.

$C_{35}H_{40}O_4N_4$ (556,44) Ber. C 71,17 H 7,26 N 10,07 1 OCH_3 5,58
Gef. „ 71,40 „ 6,86 „ 9,88 „ 5,29.

Farbe in Äther: grün, rote Fluorescenz.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 662,0—636,2; 649,1 II. 621,0—614,0; 617,5 III. 597,5—590,5; 594,0

IV. 551,2—542,0; 546,6 V. 531,2 ... 526,7—522,8; 524,8 VI. 508,5—485,2; 496,8

End-Abs. 431,6.

Reihenfolge der Intensität: I, IV, III, V, VI, II.

Dioxykörper aus Rhodoporphyrin.

150 mg Rhodoporphyrin-dimethylester werden in absolutem Pyridin gelöst. Zu der kalten pyridinischen Lösung gibt man 150 mg Osmiumtetroxyd in 10 ccm absolutem Äther. Im Verlauf von einigen Tagen

schlägt die Farbe der Lösung von Rot nach Blaurot um, wobei das Spektrum des Rhodoporphyrins in ein rhodinartiges Spektrum übergeht. Nun dampft man das Pyridin i. V. ab und kocht den Rückstand — zwecks Hydrolyse — wie üblich mit 1,5 g Natriumsulfit in 40 ccm Methanol und 20 ccm Wasser 8 Stunden unter Rückfluß. Nach Stehen über Nacht wird filtriert; die Filtrate aus 2 Ansätzen werden gemeinsam über Äther aufgearbeitet.

Man gießt in 3 Liter Äther + 1 Liter Wasser, treibt durch Zugabe von ein paar Tropfen verdünnter Salzsäure die Farbstoffe aus der wäßrig-methylalkoholischen Schicht in den Äther und wäscht mit destilliertem Wasser. Nicht umgesetztes Rhodoporphyrin wird mit 6-proc. Salzsäure ausgezogen. Den Dioxykörper entnimmt man mit 12-proc. Salzsäure und treibt ihn mit Hilfe von Ammoniak in 3 Liter frischen Äther. Dann wird neutral gewaschen, mit Diazomethan verestert, überschüssiges Diazomethan durch verdünnte Salzsäure zerstört, neutral gewaschen, trocken filtriert und eingeengt. Aus der auf etwa 15 ccm eingeengten ätherischen Lösung erfolgt Krystallisation in Nadeln. Ausbeute 20 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde 2-mal aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert. Schmelzp. 262°.

3,325 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 8,240 mg CO_2, 1,897 mg H_2O. — 3,140 mg Subst.: 0,260 ccm N_2 (22°, 715 mm). — 3,359 mg Subst.: 2,672 mg AgJ.

$C_{34}H_{40}O_6N_4$ (600,44)	Ber.	C 67,95	H 6,73	N 9,33	$2OCH_3$	10,33
	Gef.	„ 67,59	„ 6,39	„ 9,14	„	10,51.

Farbe in Äther: blaurot.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 645,1—625,8; 635,4 II. 608,6—601,5; 605,1 III. 587,7—578,3; 583,0

IV. 554,0—537,5; 545,7 V. 522,3—502,0; 512,1 End-Abs. 436,1.

Reihenfolge der Intensitäten: V, IV, I, III, II.

Der Restäther ist schwach rot gefärbt.

Kupfer-Komplexsalz. Die Darstellung erfolgt wie die des Kupfersalzes des Dioxychlorins aus Deuteroporphyrin. Zur Analyse wurde einmal aus Chloroform-Methanol und einmal aus Pyridin-Methanol umkrystallisiert. Schöne Prismen. Schmelzp. 233°.

5,071 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 11,391 mg CO_2, 2,552 mg H_2O, 0,580 mg CuO. — 3,363 mg Subst.: 0,257 ccm N_2 (22°, 719 mm). — 4,184 mg Subst.: 3,091 mg AgJ.

$C_{34}H_{38}O_6N_4Cu$ (661,99)						
Ber.	C 61,63	H 5,80	N 8,47	$2OCH_3$	9,37	Cu 9,60
Gef.	„ 61,26	„ 5,63	„ 8,37	„	9,76	„ 9,14.

Benzoylderivat. Einige mg des Dioxykörpers werden in Pyridin gelöst und mit ein paar Tropfen Benzoylchlorid versetzt. Schließlich läßt man 3 Tage stehen und arbeitet dann über Äther–Salzsäure auf: 2—15-proc. Salzsäure farblos. Von 20-proc. Salzsäure wird der gebildete Farbstoff aufgenommen. Blaurote Farbe in Äther. Das Spektrum ist gegenüber dem des Ausgangsmaterials durchgehend nach Rot verschoben.

Spektrum in Äther:

I. $\underbrace{650{,}6—640{,}0}_{645{,}3}$ . . . 630,0; II. 600,3 . . . $\underbrace{590{,}0—584{,}1}_{587{,}1}$;

III. $\underbrace{557{,}8—544{,}1}_{550{,}9}$; IV. $\underbrace{516{,}7—507{,}3}_{512{,}0}$; End-Abs. 440,8.

Reihenfolge der Intensitäten: I, III, IV, II.

Dioxykörper aus Rhodoporphyrin mit Schwefelsäure–Oleum (Anhydrokörper).

100 mg reiner Dioxykörper werden in 5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, was etwa 5 Minuten in Anspruch nimmt. Zu der Lösung fügt man 3 ccm Oleum (20 Proc. SO_3) und läßt etwa 5 Minuten reagieren. Wenn eine entnommene Probe — nach Überführen in Äther — zeigt, daß das Spektrum des Dioxykörpers quantitativ in das neue Spektrum (vgl. unten) übergegangen ist, gießt man auf Eis und treibt durch Zugabe von Wasser in 3 Liter Äther. Dann wird neutral gewaschen, mit Diazomethan nachverestert und wie üblich aufgearbeitet. Aus der auf etwa 10 ccm eingeengten ätherischen Lösung erfolgt Krystallisation. Zur Analyse wurde einmal aus Chloroform–Methanol und einmal aus Pyridin–Methanol umkrystallisiert. Prachtvolle Nadeln. Schmelzp. 254°.

4,117 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 10,600 mg CO_2, 2,421 mg H_2O. — 3,887 mg Subst.: 0,343 ccm N_2 (21°, 718 mm). — 4,082 mg Subst.: 3,338 mg AgJ.

$C_{34}H_{38}O_5N_4$ (582,42)	Ber.	C 70,06	H 6,59	N 9,62	$2OCH_3$	10,90
	Gef.	„ 70,22	„ 6,58	„ 9,68	„	10,80.

Farbe in Äther: kirschrot.

Das Spektrum erinnert an das von Phäoporphyrin a_5, nur ist die Rotbande wesentlich verstärkt.

Spektrum in Äther:

I. 642,2—632,8; 637,5 II. 610,6 (max.); III. 595,8 ... 581,8—578,3; 580,0

IV. 564,5—550,1; 557,3 V. 529,7—512,3; 521,0 End-Abs. 442,8.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, I, V, III, II.

Dioxykörper aus Rhodoporphyrin mit konz. Salzsäure.

Einige mg des Dioxykörpers werden in konz. Salzsäure gelöst und 48 Stunden stehen gelassen. Dann wird über Äther-Salzsäure aufgearbeitet. 9—15-proc. Salzsäure: Vorfraktionen. In 20-proc. Salzsäure geht der Farbstoff; er wird in frischen Äther getrieben und ist spektroskopisch identisch mit dem Anhydrokörper.

Dioxykörper aus Rhodoporphyrin mit Bromwasserstoff-Eisessig.

Wenige mg des Dioxykörpers werden in Bromwasserstoff-Eisessig gelöst und 14 Stunden im zugeschmolzenen Reagenzglas auf 40° erhitzt. Dann wird in Äther gegossen und fraktioniert:

6-proc. Salzsäure: der Farbstoff ist spektroskopisch identisch mit Rhodoporphyrin.

12-proc. Salzsäure: Hauptmenge. Der Farbstoff ist in Äther rot und besitzt folgendes Spektrum:

I. 635,5 (max.); II. 588,5 ... 576,8—573,4; 575,1 III. 552,4—545,4; 548,9

IV. 512,6—506,5; 509,5 End-Abs. 431,4.

Reihenfolge der Intensitäten: III, IV, II, I.

20-proc. Salzsäure: der Farbstoff ist spektroskopisch identisch mit dem Anhydrokörper.

Reduktion der Dioxykörper mit Jodwasserstoff–Eisessig.

Wenige mg des betreffenden Dioxykörpers werden in 2 ccm Eisessig mit ein paar Tropfen farbloser Jodwasserstoffsäure am Wasserbad erhitzt. Sowie Farbumschlag von Grün nach Rot eingetreten ist, wird in Äther gegossen. Der Äther wird zur Entfernung von Eisessig und Jod mit verdünntem Ammoniak und mit einer wäßrigen Lösung von Natriumthiosulfat gewaschen. Dann wird das gebildete Porphyrin mit entsprechend konz. Salzsäure ausgezogen und in frischen Äther getrieben.

Alle oben erwähnten Dioxykörper bilden die ihnen zugrunde liegenden Porphyrine, wie sich spektroskopisch feststellen läßt.

Dioxykörper aus „Propylrhodin".

Die Oxydation des „Propylrhodins" erfolgt wie üblich. Die Farbe der pyridinischen Lösung schlägt im Verlauf von einigen Tagen von Rot nach schmutzig Grün um, wobei das Rhodinspektrum in ein unreines Chlorinspektrum übergeht. Nach dieser Zeit spaltet man die Osmiumsäure wie üblich ab und arbeitet die Filtrate aus 2 Ansätzen über Äther auf: Man überführt in 3 Liter Äther. Nicht umgesetztes Rhodin wird mit 2-proc. Salzsäure entfernt. Den Dioxykörper zieht man mit 8-proc. Salzsäure aus und treibt ihn in 3 Liter frischen Äther. Mit Diazomethan wird verestert und wie üblich aufgearbeitet. Aus der stark eingeengten ätherischen Lösung bringt man den Dioxykörper durch Zugabe von Methanol zur Krystallisation, die oft erst nach längerem Stehen im offenen Gefäß erfolgt. Ausbeute 20 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde einmal aus Pyridin-Methanol und einmal aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert, wobei im letzteren Falle das Chloroform vollständig durch Methanol verdrängt wurde. Schöne lange Prismen. Schmelzp. 223° nach vorhergehendem Sintern.

3,582 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 9,318 mg CO_2, 2,129 mg H_2O.— 3,007 mg Subst.: 0,250 ccm N_2 (23°, 711 mm).

$C_{37}H_{44}O_5N_4$ (625,49)	Ber.	C 70,98	H 7,27	N 8,96
	Gef.	„ 70,95	„ 6,65	„ 8,98.

Farbe in Äther schmutzig grün.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{686{,}6—655{,}4}_{671{,}0}$; II. $\underbrace{616{,}7—600{,}2}_{608{,}4}$; III. $\underbrace{546{,}3—534{,}6}_{540{,}5}$;
IV. $\underbrace{518{,}5—496{,}2}_{507{,}3}$; End-Abs. 435,1.

Reihenfolge der Intensitäten: I, IV, III, II.

Der Restäther ist nur noch schwach gefärbt.

Dioxykörper aus Mesorhodin.

Die Darstellung erfolgt analog wie die des Dioxykörpers aus „Propylrhodin". Zur Isolierung wird wieder über Äther aufgearbeitet: Nicht umgesetztes Mesorhodin wird mit 1-proc. Salzsäure ausgezogen. Der Dioxykörper wird mit 7-proc. Salzsäure in frischen Äther übergeführt. Dann wird mit Diazomethan verestert und wie üblich aufgearbeitet. Aus der stark eingeengten ätherischen Lösung bringt man den Dioxykörper durch Zugabe von Methanol zur Krystallisation.

Ausbeute 20 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde einmal aus Chloroform–Methanol und einmal aus Pyridin–Methanol umkrystallisiert. Schöne Parallelogramme. Schmelzp. 184°.

3,330 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 8,575 mg CO_2, 1,871 mg H_2O. — 2,997 mg Subst.: 0,261 ccm N_2, (22°, 720 mm).

$C_{35}H_{40}O_5N_4$ (596,44)	Ber.	C 70,42	H 6,77	N 9,40
	Gef.	„ 70,23	„ 6,29	„ 9,55.

Das Spektrum des Dioxykörpers ist identisch mit dem desjenigen aus „Propylrhodin". Der Restäther ist nur noch schwach gefärbt.

Darstellung von Protoporphyrin-dimethylester.

100 mg Hämin werden in 25 ccm Methanol suspendiert. Zu der Suspension fügt man 3 ccm Hydrazinhydrat, wodurch sich der größte Teil des Hämins als Hämochromogen löst. Man dekantiert vom Ungelösten ab und bringt den Rückstand durch 10 ccm Methanol + 2 ccm Hydrazinhydrat fast vollständig in Lösung. In die vereinigten Lösungen leitet man — unter Ausschluß von Feuchtigkeit — Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein. Dann wird über Äther aufgearbeitet: Man gießt in 3 Liter Äther + 350 ccm Wasser und schüttelt kräftig durch. Der Protoporphyrin-dimethylester geht in die wäßrig-saure Schicht, die man abläßt und aus der man den Ester mit Ammoniak in 3 Liter frischen Äther treibt. Nun wird mit Diazomethan nachverestert und wie üblich aufgearbeitet. Aus der stark eingeengten ätherischen Lösung krystallisiert der Ester in Rhomben aus. Ausbeute 45 mg. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform–Methanol erhält man den Protoporphyrin-dimethylester in prismatischen Nadeln vom Schmelzp. 223°. Mischschmelzpunkt mit Material anderer Darstellung 223°. Auch spektroskopisch besteht Identität. Zur Analyse wurde noch einmal aus Aceton umkrystallisiert. Schmelzp. 223°.

4,759 mg Subst. (bei 70° i. V getr.): 12,737 mg CO_2, 2,735 mg H_2O. — 2,983 mg Subst.: 0,264 ccm N_2 (22°, 719 mm). — 3,481 mg Subst.: 2,895 mg AgJ.

$C_{36}H_{38}O_4N_4$ (590,42)	Ber.	C 73,17	H 6,50	N 9,49	$2OCH_3$ 10,50
	Gef.	„ 73,01	„ 6,43	„ 9,68	„ 10,90.

Phyllin des Protoporphyrin-dimethylesters. Eine Grignardlösung aus 2 g Magnesium und 20 g Äthylbromid in 60 ccm absolutem Äther wird am Wasserbad zur Trockne eingeengt. Der Äthylmagnesiumbromid-Rückstand wird am Rückflußkühler unter Kühlung portionsweise mit 100 ccm Propylalkohol zersetzt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch etwa $^1/_4$ Stunde gekocht.

Dann fügt man 100 mg reinen Protoporphyrin-dimethylester zu und kocht 2 Stunden unter Rückfluß. Nach dieser Zeit ist das Porphyrinspektrum vollständig in das 2-bandige Phyllinspektrum übergegangen. Man gießt in 3 Liter Äther, schüttelt 2-mal mit primärer Phosphat-

lösung durch und wäscht intensiv mit destilliertem Wasser. Schließlich wird auf etwa 3 ccm eingeengt und mit wenigen Tropfen Petroläther zur Krystallisation gebracht. Zur Analyse wurde einmal aus Äther–Ligroin umkrystallisiert. Prismen. Schmelzp. 245°.

3,660 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 9,435 mg CO_2, 2,045 mg H_2O, 0,229 mg MgO. — 3,149 mg Subst.: 0,249 ccm N_2 (23°, 710 mm).

$C_{36}H_{36}O_4N_4Mg$ (612,72)	Ber.	C 70,50	H 5,93	N 9,15	Mg 3,97
	Gef.	„ 70,31	„ 6,25	„ 8,52	„ 3,77.

Eine Probe des Phyllins wurde in konz. Salzsäure gelöst. Dann wurde das so entstandene Porphyrin in Äther getrieben: Das Porphyrin ist mit Protoporphyrin spektroskopisch identisch!

Phyllin des Deuteroporphyrin-dimethylesters. Zur Darstellung verfährt man nach der obigen Vorschrift. Zur Analyse wurde einmal aus Chloroform–Ligroin und einmal aus Aceton–Ligroin umkrystallisiert. Kleine, kurze Nadeln. Schmelzp. 248°.

4,097 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 10,157 mg CO_2, 2,259 mg H_2O. — 3,047 mg Subst.: 0,251 ccm N_2 (20°, 730 mm).

$C_{32}H_{32}O_4N_4Mg$ (560,64)	Ber.	C 68,49	H 5,77	N 10,00
	Gef.	„ 67,61	„ 6,17	„ 9,22.

Mangansalz von Ätioporphyrin I. 300 mg reines Ätioporphyrin werden mit 140 mg Manganoacetat unter Erwärmen in Eisessig gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von siedendem, kochsalzhaltigem Wasser zur Krystallisation gebracht. Zur Analyse wurde 3-mal mit Methanol-Wasser unter Zusatz von ein paar Tropfen Eisessig umkrystallisiert. Quadratische Tafeln. Schmelzpunkt über 330°.

3,428 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 8,476 mg CO_2, 1,963 mg H_2O, 0,469 mg Mn_3O_4. — 4,366 mg Subst.: 0,397 ccm N_2 (24°, 720 mm). — 4,919 mg Subst.: 1,428 mg AgCl.

$C_{32}H_{37}N_4MnCl$ (567,80)					
Ber.	C 67,63	H 6,58	N 9,87	Cl 6,25	Mn 9,67
Gef.	„ 67,43	„ 6,41	„ 9,90	„ 7,18	„ 9,85.

Mangansalz von Mesoporphyrin-dimethylester. Die Darstellung erfolgt analog wie eben beschrieben. Zur Analyse wurde einmal aus Eisessig–Wasser und 2-mal aus Aceton umkrystallisiert. Prismen. Schmelzpunkt 266°.

4,263 mg Subst. (bei 70° i. V. getr.): 9,785 mg CO_2, 2,291 mg H_2O, 0,492 mg Mn_3O_4. — 3,905 mg Subst.: 0,286 ccm N_2 (24°, 715 mm). — 5,098 mg Subst.: 1,290 mg AgCl. — 4,389 mg Subst.: 3,159 mg AgJ.

$C_{36}H_{41}O_4N_4MnCl$ (683,84)						
Ber.	C 63,18	H 6,06	N 8,20	2 OCH_3 9,07	Cl 5,19	Mn 8,03
Gef.	„ 62,43	„ 6,01	„ 7,92	„ 9,51	„ 6,26	„ 8,31.

Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VI.

Über Leukopterin und Xanthopterin;

von *Heinrich Wieland* und *Robert Purrmann.*

Mit 3 Figuren auf einer Tafel.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 17. März 1940.)

Im vergangenen Jahr[1]) wurde gefunden, daß Xanthopterin über ein Peroxyd, das es durch Anlagerung von Hydroperoxyd bildet, in eine dem Leukopterin sehr nahe stehende Verbindung übergeführt werden kann, die wir auf Grund der Analysen als „Iminoleukopterin" bezeichneten. Durch Autoxydation von Xanthopterin in schwach saurem Medium und in Gegenwart von Platin ließ sich nun diese Verbindung in weit besserer Ausbeute, zu mehr als 60 Proc. der theoretischen Menge erhalten und dadurch bot sich die Möglichkeit, sie näher zu untersuchen. Nach Debye-Scherrer lieferte sie ein Röntgendiagramm, *das mit dem von Leukopterin identisch war*, und die sich dadurch aufdrängende Vermutung, daß unser „Iminoleukopterin" nichts anderes sei als Leukopterin, bestätigte sich beim Vergleich der beiden Stoffe im vollen Umfang. Mit Nitrit wurde in der van Slyke-Apparatur aus beiden Präparaten die gleiche Menge Stickstoff, $3N_2$, bezogen auf die Formel C_{10}, erhalten. Chlorwasser läßt aus „Iminoleukopterin" dasselbe Triglycol entstehen, wie aus Leukopterin. Es steht demnach fest, daß Xanthopterin sich unmittelbar und ohne Stickstoffverlust zu Leukopterin oxydieren läßt.

Diese Beobachtung bringt die bisher von uns vorgeschlagene Formel des Leukopterins, die wegen der schwierigen analytischen Verhältnisse, namentlich in Hinsicht auf die Stickstoffbestimmungen ohnehin nicht sehr fest begründet

[1]) A. 539, 179 (1939).

war, ins Wanken. Xanthopterin hat nach den sehr sorgfältigen Analysen von C. Schöpf u. E. Becker[1]) die Zusammensetzung $C_{19}H_{18}O_6N_{16}$, das Ba-Salz leitet sich von einer Säure $C_{19}H_{20}O_7N_{16}$ ab, während für Leukopterin bisher die um ein N-Atom ärmere Formel $C_{19}H_{19}O_{11}N_{15}$ zur Diskussion stand.

Das Bestreben, die jetzt ermittelten Beziehungen zwischen den beiden Pterinen formelmäßig auf der Grundlage C_{19} klarzustellen, wurde gegenstandslos, als es R. Purrmann gelang, durch eine erfolgreiche Revision der analytischen Seite der Leukopterinfrage die Unrichtigkeit der alten Formel nachzuweisen.

Bisher waren alle Stickstoffbestimmungen nach der Dumas-Methode ausgeführt worden, die bei Purinverbindungen und ähnlichen Substanzen bekanntermaßen zu niedrige Werte gibt. Brachte man reines Leukopterin in amorphem, sehr fein verteiltem Zustand zur Verbrennung, so erhielt man jetzt für Stickstoff Analysenzahlen, die 1—2 Proc. über den bisherigen liegen. Ferner wurde beobachtet, daß krystallisiertes Leukopterin erst bei 170° für die Analyse völlig wasserfrei gemacht werden kann. Die neuen Werte, zu denen die Verbesserung der Analysenmethode führte, stimmen nicht mehr auf die Formel $C_{19}H_{19}O_{11}N_{15}$ für Leukopterin, wohl aber befriedigend auf eine Formel $C_{18}H_{15}O_9N_{15}$. Diese Formel steht in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hydrolytischen Spaltung von Leukopterin, bei der die in der nachstehenden Gleichung bezeichneten Mengen der Spaltstücke quantitativ ermittelt waren.

$$C_{18}H_{15}O_9N_{15} \xrightarrow{21\,H_2O} 6\,CO_2 + 3\,HO_2C-CO_2H^2) + 3\,H_2N.CH_2.CO_2H + 12\,NH_3.$$

Schon damals war das 19. C-Atom unter den Spaltprodukten vermißt worden. Nachdem wir gezeigt haben, daß Xanthopterin unmittelbar zu Leukopterin oxydiert werden kann, muß auch dessen Formel $C_{19}H_{18}O_6N_{16}$ zu $C_{18}H_{15}O_6N_{15}$ umgeändert werden; die zahlreichen vorliegenden Analysen stimmen auch mit dieser Formel überein. Leukopterin

[1]) A. 524, 65 (1936).

[2]) Als CO und CO_2 nachgewiesen.

$C_{18}H_{15}O_9N_{15}$ unterscheidet sich also von Xanthopterin $C_{18}H_{15}O_6N_{15}$ nur durch einen Mehrgehalt von 3 Sauerstoffatomen.

Die neuen Formeln C_{18} bilden bei beiden Pterinen das 3-fache der Einheit $C_6H_5O_3N_5$ (Leukopterin) und $C_6H_5O_2N_5$ (Xanthopterin).

Es ist bisher nicht möglich gewesen, ein zur Molekulargewichtsbestimmung geeignetes Derivat der Gruppe zu gewinnen. Die Formel C_{19} war in erster Linie aus Analysendaten abgeleitet worden, deren Unsicherheit jetzt erkannt ist. Sie schien gestützt, einmal durch die Beziehungen zum Xanthopterin und dann durch die Zusammensetzung einiger Abbauprodukte des Leukopterin-triglycols mit 15, 14 und 13 C-Atomen[1]), von denen nachher noch die Rede sein wird.

Alle wichtigen und genauer untersuchten Reaktionen von Leukopterin und auch von Xanthopterin verlaufen, bezogen auf die Molekulargrößen C_{18} oder C_{19}, in 3-facher, gleichartiger Weise. Beispiele sind die Chlorierung mit PCl_5, die Acetylierung, die Bildung des „Triglycols" und seines Hexamethyläthers, ferner die oben formulierte hydrolytische Spaltung. Keine dieser Reaktionen kann daher entscheiden, ob in den Formeln $(C_6H_5O_3N_5)_n$ und $(C_6H_5O_2N_5)_n$ n = 1, 2 oder 3 ist.

Es läßt sich aber zeigen, daß der vorhin berührte Abbau des sog. Triglycols die verdreifachte Grundformel nicht mehr stützen kann. Die Natur der dabei erhaltenen Substanzen läßt sich von der einfachen Grundformel aus befriedigend deuten. Dann besteht aber keine Veranlassung mehr, die Formeln C_{18} weiter zu diskutieren. Man wird die Entscheidung zwischen den Formeln $C_6H_5O_3N_5$ und $C_{12}H_{10}O_6N_{10}$ für Leukopterin und $C_6H_5O_2N_5$ und $C_{12}H_{10}O_4N_{10}$ für Xanthopterin zu treffen haben[2]). Dieses Endziel hat unsere Untersuchung noch nicht erreicht.

---

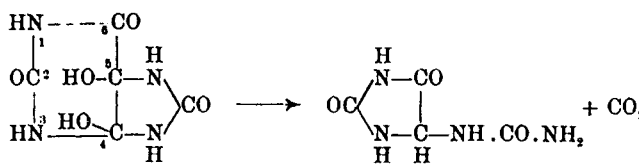
[1]) H. Wieland u. A. Kotzschmar, A. 530, 152 (1937).

[2]) W. Koschara [H. 250, 102 (1937)] hat für Uropterin, das zweifellos mit Xanthopterin identisch ist, aus Beobachtungen, die er bei der Hydrierung und Dehydrierung gemacht hat, eine Formel $C_{13}H_{11}O_4N_{11}$ vorgeschlagen, die nun auch widerlegt ist.

Es bleibt noch übrig, den Abbau des Leukopterin-triglycols, der in der III. Mitteilung[1]) beschrieben wurde, von der Grundformel $C_6H_5O_3N_5$ aus zu erklären. Das frühere Material ist von R. Purrmann, dem die Deutung der Beziehungen zu verdanken ist, wesentlich ergänzt worden.

Das Leukopterin-glycol erfährt durch kalte Einwirkung überschüssigen Alkalis eine Umwandlung, bei der (nach der alten Formel) etwas mehr als 3 Mole CO_2 abgespalten wurden. Dabei entstanden 2 Substanzen, eine saure und eine basische, für die aus den Analysenwerten die Formeln $C_{14}H_{18}O_{13}N_{10}$ und $C_{15}H_{21}O_{11}N_{13}$ berechnet wurden. Die Säure konnte mit starker Salzsäure weiter zerlegt werden in 2 Mole Oxalsäure und weniger als 1 Mol Ammoniak und eine sehr stickstoffreiche — sie enthält über 46 Proc. N — mehrsäurige Base, für die keine Formel aufgestellt wurde.

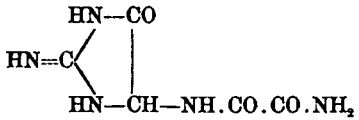
Die leichte Abspaltbarkeit von Kohlensäure in alkalischem Medium ist eine charakteristische Eigenschaft der Harnsäure-glycole. Sie ist mit einer Hydrolyse an C_6 und einer Verengerung des Pyrimidinrings verbunden und führt vom Harnsäure-glycol selbst zu Allantoin[2]).



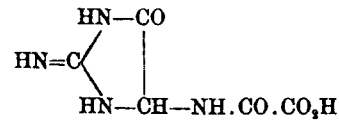
Wenn man von dieser Erfahrung Gebrauch macht, kann man die einzelnen Stufen des Abbaus von Leukopterin-glycol auf der Grundlage der kleinsten Formel $C_6H_5O_3N_5$ bzw. $C_6H_7O_5N_5$ für das Glycol gut interpretieren. Das erste Produkt der alkalischen Hydrolyse sollte, in Analogie zu dem Vorgang beim Harnsäureglycol, identisch mit *2-Imino-hydantoin-oxamid* (I) sein; durch milde Verseifung sollte daraus die *Oxaminsäure* II entstehen, aus der dann bei der Abspaltung von Oxalsäure die 2-säurige Base *2-Imino-5-amino-hydantoin* (III) zu erwarten war.

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 165.

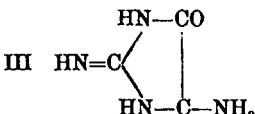
[2]) H. Biltz u. F. Max, B. 54, 2454 (1921).



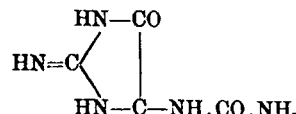
I



II



III



IV

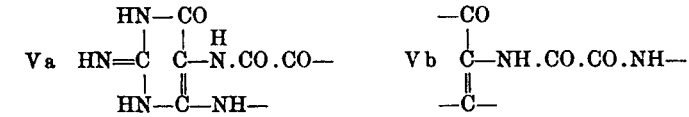
Die erneute Bearbeitung der Abbaureaktion hat dieser Ableitung recht gegeben. Die Analysenwerte der Säure $C_{14}H_{18}O_{13}N_{10}$, die im wesentlichen bestätigt wurden, stimmen, mit Ausnahme derer für Stickstoff, befriedigend auf die Formel der 2-Iminohydantoin-oxaminsäure (II) $C_5H_6O_4N_4$. Dagegen sind die Stickstoffbestimmungen der Base $C_{15}H_{21}O_{11}N_{13}$ für die neue Formel um mehrere Procente zu niedrig. Offenbar war bei der Reinigung des Analysenpräparats Ammoniak abgespalten worden.

Wir haben eine Probe der Substanz von der früheren Darstellung gereinigt und bei ihr wie auch bei erneut bereitetem Material Werte erhalten, die mit der Formel des 2-Imino-hydantoin-oxamids (I) $C_5H_7O_3N_5$ vollkommen im Einklang sind. Die Oxaminsäure (II) hat sich auch unmittelbar aus dem Oxamid (I) durch alkalische Verseifung gewinnen lassen.

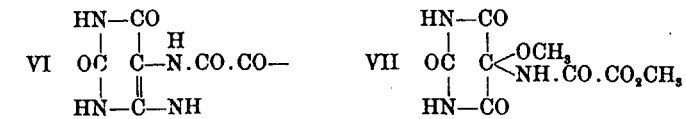
Das Endprodukt der Spaltung, die 2-säurige Base, ist mit Cyanat in einen Harnstoff übergeführt worden, dem die Formel des *2-Imino-allantoins* (IV) zukommen muß.

Durch eine kleine Abänderung des Abbauverfahrens gelang es, aus Leukopterin-glycol 48 Proc. des Oxamids (I) und 13 Proc. der Oxaminsäure (II) zu gewinnen, während früher die beiden Reaktionsprodukte im umgekehrten Verhältnis der Ausbeuten isoliert worden waren. In beiden Fällen errechnet sich eine Gesamtausbeute, die mehr als 85 Proc. der aus der Einheit $C_6H_7O_5N_5 + 2H_2O$ zu erwartenden entspricht. Bezogen auf die hohe Molekularformel C_{19} oder C_{18} würde das heißen, daß alle darin vorhandenen C_6-Einheiten in der nämlichen Weise reagiert haben.

Aus der so erfolgten Aufklärung des Abbaus von Leukopterin-glycol ist der Schluß zu ziehen, daß der Einheit $C_6H_5O_3N_5$ des Leukopterins eine Struktur gemäß dem Schema Va oder b zukommt.



In weniger übersichtlicher Weise, aber im gleichen Sinne konnte man nach Kenntnis der hier mitgeteilten Ergebnisse die direkte Aufspaltung von Desimino-leukopterin (entsprechend VI) mit Chlor in Methanol deuten, bei der *5-Methoxyuramil-oxalester* (VII) ebenfalls zu mehr als 66 Proc. der errechneten Ausbeute isoliert wurde[1]).



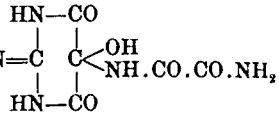
Es mag hier erwähnt werden, daß die alten Analysen von Desimino-leukopterin mit der Formel $(C_6H_4O_4N_4)_n$ bereits im Einklang waren.

Zur Konstitutionsfrage.

Durch das Schema V wird die Konstitution des Leukopterins auf eine kleine Zahl von Möglichkeiten eingeschränkt. Für die Formel mit dem hohen Molekulargewicht C_{18} sind nur einige wenige ganz schwache Stützen übriggeblieben. So wurde bei der Einwirkung von Chlor auf Leukopterin in Eisessig und Salzsäure das Chlorhydrat einer Base gewonnen, die der Analyse nach als „Diglycol" aufgefaßt wurde. Die Analysen des „Diglycol"-chlorhydrats wie die der freien Base stimmen nun durchaus befriedigend auf ein Derivat der C_6-Einheit, nämlich auf die Formel $C_6H_7O_5N_5$, und wenn man sich die Erfahrungen der Umsetzung von Desimino-leukopterin mit Chlor zunutze macht, die zu dem Uramilderivat VII führte, so kann man mit sehr großer Wahr-

[1]) A. **543**, 287 (1940).

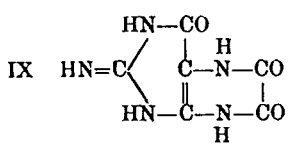
scheinlichkeit für das „Diglycol" die Struktur des *2-Imino-5-oxy-uramil-oxamids* (VIII) aufstellen.

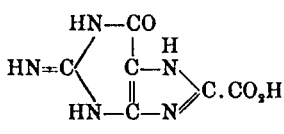
VIII 

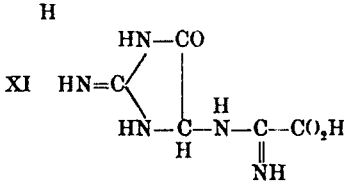
Das 2-Imino-5-oxy-uramil-oxamid hat in der Harnsäurereihe die 5-Oxy-pseudo-harnsäure zum Analogon. Aus Harnsäure entsteht in Eisessig (der 1 Mol Wasser pro Mol Harnsäure enthält) mit Chlor 5-Chlor-pseudo-harnsäure, die mit kaltem Wasser quantitativ 5-Oxy-pseudo-harnsäure gibt[1]). Die für alle Derivate der Pseudoharnsäure charakteristische rote Zersetzungsfärbung fiel auch bei dem Leukopterinderivat schon früh auf.

Die Feststellung, daß die Reduktionswirkung von Leukopterin gegenüber Phosphormolybdänsäure (Folin-Denis-Reagens) nur 20 Proc. von der der Harnsäure ausmacht, kann nicht mehr genügen, für die große Molekularformel der Pterine herangezogen zu werden. Wir geben sie endgültig auf.

Die einfachste Folgerung, die das Schema V zuläßt, führt für Leukopterin zu der Struktur IX. Im Wettbewerb mit ihr steht X, die ebenfalls der Abbaureaktion von Leukopterin-glycol in allen Stufen gerecht wird. Die einzige notwendige Formeländerung besteht in der Umformung des Oxamids I in das Amidin XI, die auch auf analoge Derivate, wie z. B. VIII, zu übertragen wäre.

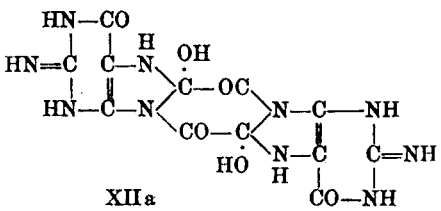
IX 

X 

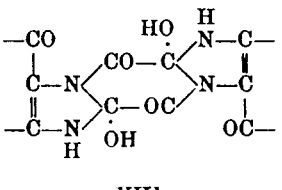
XI 

[1]) H. Biltz, A. 413, 23 (1917).

Außer diesen beiden monomeren $C_6H_5O_3N_5$-Formeln steht die Formel $C_{12}H_{10}O_6N_{10}$ mit der doppelten C_6-Einheit (XIIa und b) ernsthaft zur Diskussion. Ein ähnliches Grundgerüst



XIIa

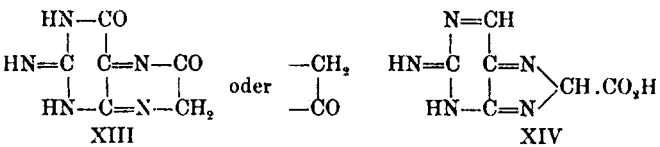


XIIb

ist im Prinzip bereits in der II. Mitteilung[1]) vorgeschlagen. Wir sind bemüht, ein zur Molekulargewichtsbestimmung geeignetes einfaches Derivat des Leukopterins zu finden, um damit die Konstitutionsfrage zum Abschluß zu bringen.

Zur Konstitution des Xanthopterins.

Für die Ableitung der Struktur des Xanthopterins geben dessen Beziehungen zum Leukopterin die Richtung. In der Formel muß vor allem zum Ausdruck kommen, daß das gelbe Pterin durch Wasserstoffsuperoxyd und durch molekularen Sauerstoff unter Aufnahme von einem Sauerstoffatom in das weiße übergeführt werden kann. Ferner muß die gelbe Farbe des Xanthopterins ihre strukturelle Begründung finden. Gegenüber den beiden monomeren C_6-Formeln von Leukopterin IX und X würden diese Forderungen in den Bildern XIII und XIV für Xanthopterin erfüllt sein.

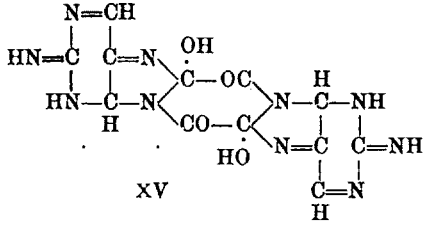


XIII XIV

Dem Vorschlag XII für Leukopterin von der doppelten Molekulargröße könnte der Ausdruck XV für Xanthopterin an die Seite gestellt werden. Eine Formel, in der die OH-Gruppen am mittleren Ring von XII durch H ersetzt sind,

[1]) A. 507, 238 (1933), Formel I.

würde der Farbe von Xanthopterin in keiner Weise Rechnung tragen. Immerhin ist in dieser Frage Vorsicht am Platze, da die gelbe Farbe des wasserfreien Leukopteringlycols vorläufig auch noch eine nicht erklärbare Tatsache darstellt.

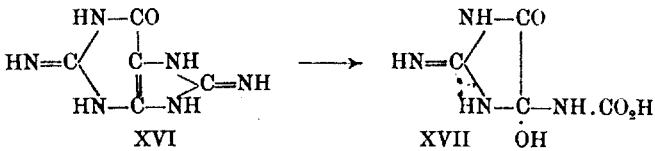


XV

Es ist zwecklos, vor der Entscheidung über die Molekulargröße der Pterine die hier entwickelten Formelmöglichkeiten für Xanthopterin näher zu erörtern.

Einige weitere Beobachtungen, die am Xanthopterin gemacht wurden, die jedoch die Konstitutionsfrage nicht fördern, seien hier noch erwähnt.

Bei der alkalischen Oxydation mit Hydroperoxyd wurde in geringer Ausbeute *Imino-oxonsäure* (XVII) gebildet. Dieselbe Substanz erhielt man aus der zum Vergleich herangezogenen *2,8-Diiminoharnsäure* (XVI) und der Vorgang entspricht ganz der Oxydation von Harnsäure zu Oxonsäure[1]). Die Imino-oxonsäure wurde als gut krystallisierendes Natriumsalz analysiert.



XVI XVII

Wenn Xanthopterin in saurem Medium mit Hydroperoxyd oxydiert wurde, konnte man stets das Auftreten eines dunkelroten Stoffes beobachten. Er konnte jetzt nach der Autoxydation des Xanthopterins mit Plasin als Nebenprodukt

[1]) C. S. Venable u. J. F. Moore, Am. Soc. **39**, 1750 (1917); **40**, 1099. 1120 (1918); H. Biltz u. R. Robl, B. **54**, 2441 (1921).

gefaßt und zur Krystallisation gebracht werden. Wenn man nämlich die saure Mutterlauge von der Darstellung des Leukopterins aus Xanthopterin einige Zeit an der Luft verweilen läßt, scheidet sich ein Stoff in feinen rotvioletten Nädelchen aus. Seine Zusammensetzung liegt der des Xanthopterins nahe. Trotzdem können wir mit Bestimmtheit sagen, daß er nicht aus Xanthopterin entstanden ist, sondern aus einem nicht abtrennbaren Begleiter des Pterins. Dieser Begleiter läßt sich durch die rote Farbreaktion nachweisen, die beim Eintauchen eines mit Hydroperoxydlösung befeuchteten Glasstabs in die heiße Lösung von Xanthopterin in verdünnter Salzsäure sofort auftritt. Dabei wird das Xanthopterin teilweise zerstört, aber man kann aus der Lösung wieder krystallisiertes Xanthopterin-barium erhalten, das die Farbreaktion nicht mehr zeigt. Das Xanthopterin aus Catopsilia argante ist besonders reich an diesem Begleiter, der nicht mit dem „sauren Xanthopterin" von Schöpf identisch zu sein scheint. Die Flügel jenes Falters liefern ein Xanthopterin-barium, in dem 8 Proc. des Begleitstoffs salzbildend enthalten sind, bei C. rurina sind es nur 3 Proc. Dieser interessante Begleiter teilt mit dem Xanthopterin die große Beständigkeit gegen Alkali.

Beschreibung der Versuche.

Leukopterin.

Die katalytische Dehydrierung von Xanthopterin.

100 mg Xanthopterin-barium (aus C. argante) werden mit einer Mischung von 0,4 ccm 2n-Natronlauge, 0,7 ccm 2n-Soda und 0,9 ccm Wasser heiß behandelt. Die gelbe Lösung wird mit 1 ccm Wasser in ein Halbmikro-Hydriergefäß gespült, in dem sich Platin aus 17 mg PtO_2 in 1,5 ccm Wasser und 3,5 ccm 2n-Essigsäure befindet. Nach Entfernen der Kohlensäure wird mit Sauerstoff geschüttelt. Nach 24 Stunden waren 2,45 ccm O_2 (20°, 720 mm) verbraucht und keine weitere Aufnahme war mehr festzustellen. Der anfangs gelbe Niederschlag ist dunkelbraun geworden und die überstehende, anfangs gelbe Lösung farblos.

Der abgeschleuderte Niederschlag wird in verdünnter Natronlauge gelöst, vom Platin abfiltriert, mit Tierkohle gekocht und siedend in 13 ccm siedende 2n-HCl getropft. Es fallen sofort feine, dunkelverfärbte Kryställchen von *Leukopterin*. Ausbeute 39 mg = 63% d. Th.

Sauerstoffverbrauch auf die Ausbeute: Ber. 2,54 ccm (20°, 720 mm)
Gef. 2,45 ccm

Das Leukopterin wurde noch einmal aus Natronlauge–Salzsäure unter Zusatz von Tierkohle ungefällt, dann in 2 ccm konz. H_2SO_4 gelöst, auf etwa 20 ccm Eis gegossen, der entstandene Niederschlag abgeschleudert und wieder aus Natronlauge–Salzsäure krystallisiert. Zur Analyse wurde die Substanz fein im Achatmörser gepulvert und bei 170° i. V. getrocknet. Abnahme 3,4 Proc.

4,329 mg Subst.: 5,839 mg CO_2, 1,023 mg H_2O. — 2,417 mg Subst.: 0,772 ccm N_2 (20°, 713 mm).

$C_6H_5O_3N_5$ (195,1) Ber. C 36,91 H 2,58 N 35,90
Gef. „ 36,79 „ 2,64 „ 34,91.

Zur präparativen Darstellung des für die Nacharbeitung des Glycol-Abbaues nötigen Leukopterins wurde stets nach dieser Vorschrift verfahren, nur wurde das Xanthopterinbarium nicht erst mit Soda zersetzt, sondern gleich mit einem geringen Überschuß an verdünnter Essigsäure zu einer eben noch leicht beweglichen Suspension verrieben. Die Ausbeuten sind immer gleich wie im obigen Beispiel, sowohl bei Xanthopterin aus C. argante als auch aus C. rurina. Die Reaktion erstreckte sich aber zuweilen über mehrere Tage.

Eine Probe Xanthopterin wurde in *2n-Salzsäure* mit Platin unter Sauerstoff geschüttelt. Dabei wurde kein O_2-Verbrauch beobachtet und kein Leukopterin gefunden.

Ein Leukopterinpräparat aus Xanthopterin (C. rurina) wurde 4-mal aus Natronlauge–Salzsäure umgefällt und dann, fein krystallisiert zur Analyse bei 170° i. V. getrocknet. Abnahme 3,6 Proc.

4,121 mg Subst.: 5,598 mg CO_2, 0,950 mg H_2O. — 1,990 mg Subst.: 0,640 ccm N_2 (25°, 722 mm).

Gef. C 37,05 H 2,58 N 35,00.

Zum Vergleich wurde eine Probe Leukopterin aus Kohlweißlingen, mehrfach aus Natronlauge–Salzsäure umgefällt und fein krystallisiert, bei 170° i.V. zur Analyse getrocknet. Abnahme 3,0 Proc.

3,900 mg Subst.: 5,233 mg CO_2, 0,895 mg H_2O. — 2,470 mg Subst.: 0,804 ccm N_2 (25°, 720 mm).

Gef. C 36,60 H 2,57 N 35,32.

Dieses Präparat wurde dann aus Natronlauge–Salzsäure *kalt* umgefällt, der *amorphe* Niederschlag in der Zentrifuge gewaschen und bei 140° i.V. zur Analyse getrocknet, Abnahme 3,95 Proc.

4,123 mg Subst.: 5,561 mg CO_2, 0,920 mg H_2O. — 2,100 mg Subst.: 0,685 ccm N_2 (22°, 721 mm).

Gef. C 36,79 H 2,50 N 35,81.

Sowohl bei Leukopterin aus Kohlweißlingen als auch bei solchem aus Xanthopterin kann man beobachten, daß sich bei fortschreitender Reinigung plötzlich die Krystallform ändert. Statt der bekannten, relativ großen, glitzernden Blättchen erhält man dann unscheinbare Stäbchen von unregelmäßiger Umrandung, die oft strahlig gruppiert sind. Eine Änderung der chemischen Eigenschaften oder der Analysenwerte ist damit nicht verknüpft.

Quantitative Desaminierung von Leukopterin.

Jeweils etwa 50 mg Substanz und 140 mg $NaNO_2$ in 3,5 ccm konz. H_2SO_4 werden in 10 ccm eisgekühltes Wasser getropft und die entstehende Stickstoffmenge bestimmt, die durch einen langsamen CO_2-Strom (60—80 Blasen pro Minute) in ein Azotometer getrieben und von da aus durch alkalische Permanganatlösung in einer Hempelschen Bürette von Stickoxyd befreit wird. Versuchsdauer jeweils 2 Stunden.

Test. Guanin:

49,4 mg Subst.: 8,8 ccm N_2 (20°, 719 mm).

Leukopterin aus Xanthopterin:

46,3, 53,1 mg Subst.: 5,8 (20°, 718 mm), 6,6 (20°, 719 mm) ccm N_2.

Leukopterin aus Kohlweißlingen:

50,0, 49,3 mg Subst.: 6,1, (20°, 718 mm), 6,0 (19°, 721 mm) ccm N_2.

Guanin:	$C_5H_5ON_5$ (151,1)	Ber. N_2 18,5	Gef. N 19,7.	
Leukopterin:	$C_6H_5O_3N_5$ (195,1)	Ber. N 14,4		
	aus Xanthopterin:	Gef. „ 13,8, 13,8		
	aus Kohlweißlingen:	„ „ 13,4, 13,4.		

Desimino-leukopterin.

Die Leukopterinpräparate wurden nach der alten Vorschrift [A. **507**, 226 (1933)] desaminiert. Die Ausbeuten liegen um 80 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde bei 120° i.V. getrocknet, die Abnahmen sind unbedeutend.

Präparat *D I* aus *Leukopterin* aus *Xanthopterin* von *C. rurina*:

4,216 mg Subst.: 5,620 mg CO_2, 0,869 mg H_2O. — 3,221 mg Subst.: 0,831 ccm N_2 (22°, 711 mm).

Präparat *D II* aus *Leukopterin* aus *Xanthopterin* von *C. argante*:

4,325 mg Subst.: 5,817 mg CO_2, 0,900 mg H_2O. — 2,352 mg Subst.: 0,583 ccm N_2 (25°, 721 mm).

Präparat *D III* aus *Leukopterin* aus *Kohlweißlingen*:

3,804 mg Subst.: 5,117 mg CO_2, 0,765 mg H_2O. — 2,685 mg Subst.: 0,676 ccm N_2 (24°, 719 mm).

Präparat *D IV* aus *Anhydroleukopterin* aus *Kohlweißlingen*:

4,323 mg Subst.: 5,787 mg CO_2, 0,877 mg H_2O. — 2,095 mg Subst.: 0,537 ccm N_2 (26°, 725 mm).

$C_6H_4O_4N_4$	(196,1)	Ber.	C 36,72	H 2,06	N 28,58
	Gef.	D I	„ 36,36	„ 2,31	„ 27,93
	„	D II	„ 36,45	„ 2,31	„ 26,94
	„	D III	„ 36,69	„ 2,24	„ 27,38
	„	D IV	„ 36,51	„ 2,27	„ 27,91.

Frühere Werte: C 36,81, 36,80 H 2,33, 2,04 N 27,32, 27,18.

Die Zahlen für Stickstoff sind wie bei allen Analysen in der Pteringruppe um durchschnittlich 1 Proc. zu niedrig.

Die Debye-Scherrer-Diagramme der Präparate D II, D III und D IV sind zum Vergleich auf der am Schluß der nächsten Abhandlung folgenden Tafel (Fig. 1, 2, 3) wiedergegeben.

Leukopterin-glycol.

Als Ausgangsmaterial für den hydrolytischen Abbau wurden aus 2,2 g Leukopterin (aus Xanthopterin) 1,67 g Glycolhydrat nach der alten Vorschrift[1]) dargestellt. Es ist mit dem Glycol-hydrat aus Leukopterin aus Kohlweißlingen in allen Eigenschaften identisch.

Ein aus Wasser umkrystallisiertes Präparat wurde exsiccatortrocken analysiert:

[1]) A. **507**, 226 (1933).

3,899 mg Subst.: 3,879 mg CO_2, 1,498 mg H_2O. — 2,815 mg Subst.: 0,661 ccm N_2 (25°, 723 mm).

$C_6H_7O_5N_5.2H_2O$ (265,1)

Ber.	C 27,16	H 4,18	N 26,46
Gef.	„ 27,13	„ 4,30	„ 25,59
Frühere Werte	„ 27,32, 27,33	„ 4,34, 4,33	„ 24,49, 25,04
„ „	„ 27,22	„ 4,30	„ 25,59.

Als Nebenprodukt entstanden bei der Reaktion mit Chlorwasser wie erwartet 95 mg der „Säure C_{11}", die vorerst nicht weiter untersucht wurde.

Die Analyse des entwässerten Glycols, seines Chlorhydrats, des Glycoläthers, des Halbäthers, die in der II. Mitteilung angegeben sind, stimmen in den C-, H- und OCH_3-Werten ausgezeichnet auf die entsprechenden Formeln der C_6-Einheit. Der Stickstoff ist, wie zu erwarten, 1—2 Proc. zu niedrig.

Leukopterin-glycol (bei 100° i. V. getr.)

$C_6H_7O_5N_5$ (229,1) Ber. C 31,43 H 3,08 N 30,57
Gef. „ 30,7, 31,12 „ 3,04, 3,29 „ 27,12, 28,78.

Leukopterin-glycol-chlorhydrat.

$C_6H_7O_5N_5.HCl$ (265,6) Ber. C 27,11 H 3,04 Cl 13,35
Gef. „ 26,95 „ 3,07 „ 12,90.

Leukopterin-glycol-methyläther.

$C_6H_5O_3N_5(OCH_3)_2$ (257,1)

Ber.	C 37,34	H 4,31	N 27,24	OCH_3 24,3
Gef.	„ 37,21, 37,43	„ 4,15, 4,20	„ 25,31	„ 22,65
„	„ 37,46	„ 4,21	„ —	„ —.

Leukopterin-glycol-halbäther.

$C_6H_5O_3N_5(OH)(OCH_3)$ (243,1)

Ber.	C 34,55	H 3,74	N 28,81	OCH_3 12,76
Gef.	„ 34,78, 34,89	„ 3,37, 3,58	„ 27,38, 27,53	„ 12,50.

2-Imino-5-oxy-uramil-oxamid (VIII) (das „Leukopterin-diglycol" der II. Mitteilung).

$C_6H_7O_5N_5$ (229,1) Ber. C 31,43 H 3,08 N 30,57
Gef. „ 30,47 „ 3,79 „ 28,94.

2-Imino-5-oxy-uramil-oxamid-chlorhydrat.

$C_6H_7O_5N_5.HCl$ (265,6)

Ber.	C 27,11	H 3,04	N 26,37	Cl 13,35
Gef.	„ 27,12, 27,25	„ 3,34, 3,69	„ 25,08, 24,95	„ 13,61, 13,00
„	„ 27,33, 27,44	„ 3,30, 3,33	„ 24,91	„ 13,32
„	„ 27,84	„ 3,22	„ —	„ —.

Der hydrolytische Abbau des Leukopterin-glycols.

1. Frühere Methode. 213 mg Glycolhydrat werden mit 27,25 ccm $^n/_{10}$-LiOH (rund 4-mal die bis zum Umschlag gegen Phenolphtalein gebrauchte Menge) im Exsiccator eingedunstet.

Der Rückstand wird mit 4 ccm H_2O aufgenommen und mit 2 n-Salzsäure schwach kongosauer gemacht. Es fällt rasch ein pulveriger Niederschlag aus.

Ausbeute 86 mg *Imino-hydantoin-oxaminsäure* (II) = 58 Proc. d. Th. Nach 2-maligem Umfällen aus sehr verdünntem Ammoniak mit Salzsäure wurde das Präparat analysiert.

4,035 mg Subst. (bei 130° i. V. getr., Abn. 5,6 Proc.): 4,781 mg CO_2, 1,192 mg H_2O. — 2,113 mg Subst: 0,562 ccm N_2 (23°, 727 mm).

$C_5H_6O_4N_4$ (186,1)	Ber.	C 32,24	H 3,25	N 30,11
	Gef.	„ 32,32	„ 3,30	„ 29,34
	(Frühere Werte	„ 31,57	„ 3,37	„ 26,32).

Die Mutterlauge wird im Exsiccator eingedunstet, der Rückstand mit 3 n-HCl aufgenommen, abgesaugt und mit 3 n-HCl ausgewaschen. Ausbeute 35 mg *Imino-hydantoin-oxamid-chlorhydrat* = 20 Proc. d. Th.

Das Salz wurde in Wasser gelöst und mit NH_3 die Base krystallisiert abgeschieden (Analyse I).

Ein altes Präparat der früher als Base $C_{15}H_{21}O_{11}N_{13}$ beschriebenen Verbindung wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und ebenso umgefällt; dies geschah 3-mal (Analyse II).

I. 2,342 mg Subst. (bei 130° i. V. getr., Abn. 0,5 Proc.): 0,786 ccm N_2 (24°, 724 mm). — II. 1,840 mg Subst. (bei 130° i. V. getr., Abn. 0,1 Proc.): 0,623 ccm N_2 (24°, 725 mm).

$C_5H_7O_3N_5$ (185,1)	Ber.	C 32,41	H 3,81	N 37,84
	Gef.	„ —	„ —	„ 36,74 (I), 37,12 (II)
	Frühere Werte	„ 32,08	„ 3,94	„ 32,67.

2. Abgeänderte Methode. 359 mg Glycolhydrat werden in 50 ccm siedenden Wassers gelöst, die Lösung rasch abgekühlt und mit 5,70 ccm $^n/_{10}$-LiOH bis zum Umschlag gegen Phenolphtalein titriert. Der Umschlag ist dabei sehr unscharf und ein genaues Äquivalentgewicht daher nicht anzugeben. Die Lösung wird auf dem Wasserbade bis auf etwa 2 ccm eingedampft, wobei sie nach und nach deutlich

alkalisch wird. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 172 mg *Imino-hydantoin-oxamid* (I) = 69 Proc. d. Th. Zur Analyse wurde aus verdünnter Salzsäure mit Ammoniak umgefällt. Für die zweite N-Bestimmung wurde dies wiederholt.

3,514 mg Subst.: 4,172 mg CO_2, 1,165 mg H_2O. — 2,552 mg Subst.: 0,851 ccm N_2 (23°, 722 mm). — 2,475 mg Subst.: 0,838 ccm N_2 (23°, 724 mm).
Gef. C 32,37 H 3,70 N 36,52, 37,20.

Die Mutterlauge wird mit verdünnter Salzsäure schwach kongosauer gemacht, es fällt ein pulveriger Niederschlag. Ausbeute 47 mg *Imino-hydantoin-oxaminsäure* (II) = 15 Proc. d. Th. Nach 4-maligem Umfällen aus verdünntem Ammoniak mit Salzsäure ist die Substanz rückstandfrei.

4,399 mg Subst. (bei 130° i. V. getr., Abn. 5,0 Proc.): 5,157 mg CO_2, 1,283 mg H_2O. — 2,042 mg Subst.: 0,556 ccm N_2 (21°, 720 mm).
Gef. C 31,97, H 3,26 N 29,95.

2-Imino-hydantoin-oxaminsäure (II) *aus 2-Imino-hydantoin-oxamid* (I).

76 mg Base werden in 10 ccm Wasser durch 15 Tropfen 2 n-HCl gelöst, mit $^n/_{10}$-LiOH bis zum Umschlag gegen Phenolphtalein titriert und mit weiteren 12,5 ccm $^n/_{10}$-LiOH versetzt und im Exsiccator eingedunstet. Der Rückstand wird in 2 ccm Wasser aufgenommen und mit 2 n-HCl schwach angesäuert. Die Oxaminsäure fällt als pulveriger Niederschlag. Ausbeute 37 mg = 50 Proc. d. Th. Nach 3-maligem Umfällen aus verdünntem Ammoniak mit Salzsäure wurde die Substanz analysiert.

2,584 mg Subst.: 0,705 ccm N_2 (22°, 720 mm).
Ber. N 30,11. Gef. N 29,91.

2-Imino-5-amino-hydantoin (III).

244 mg 2-Imino-hydantoin-oxamid in 14 ccm Salzsäure 2:1 werden vier Stunden im Wasserbad auf 75° erwärmt. Aus der Lösung scheiden sich langsam derbe, farblose, klare Krystalle ab, die sich beim Abkühlen noch vermehren. Die abgesaugten Prismen werden mit der gleichen Salzsäure gewaschen und exsiccatortrocken analysiert. Ausbeute 156 mg = 64 Proc. d. Th.

4,275, 3,792[1]) mg Subst.: 3,067, 2,720 mg CO_2, 1,625, 1,550 mg H_2O. — 2,940, 3,568[1]) mg Subst.: 0,745 (21°, 719 mm), 0,944 (24°, 720 mm) ccm N_2. — 3,916, 4,680[1]) mg Subst.: 5,984, 7,066 mg AgCl.

$C_3H_6ON_4.2HCl$ (187,0)				
Ber.	C 19,25	H 4,32	N 29,96	Cl 37,92
Gef.	„ 19,57, 19,56	„ 4,25, 4,57	„ 27,85, 28,81	„ 37,80, 37,35
Frühere Werte	„ 20,17	„ 4,46	„ 27,43	„ 36,54.

Die freie Base ist bereits früher (a. a. O. S. 161) beschrieben und analysiert.

$C_3H_6ON_4$ (114)	Ber.	C 31,58	H 5,26	N 49,12
	Gef.	„ 31,44, 31,31	„ 5,23, 5,54,	„ 46,18, 46,18.

2-Imino-allantoin

136 mg 2-Imino-5-amino-hydantoin-chlorhydrat, in der eben nötigen Menge kalten Wassers gelöst, werden mit der gesättigten Lösung von 120 mg Kaliumcyanat versetzt und mit Pottasche und Essigsäure auf schwach lackmussauer abgestumpft. Nach einigen Stunden wird das auskrystallisierte Allantoin abgesaugt. Ausbeute 99 mg = 88 Proc. d. Th. Aus der 200-fachen Menge heißen Wassers kommt es beim Erkalten in feinen lanzettförmigen Blättchen, ohne Schmelzpunkt.

4,094 mg Subst. (bei 140° i. V. getr., Abn. 0,9 Proc.): 4,664 mg CO_2, 1,583 mg H_2O. — 1,975, 2,017 mg Subst. (Abn. 2,4 Proc.): 0,753 (22°, 727 mm), 0,808 (24°, 725 mm) ccm N_2.

$C_4H_7O_2N_5$ (157,1)	Ber.	C 30,55	H 4,49	N 44,81
	Gef.	„ 31,06	„ 4,33	„ 42,20, 43,92.

Xanthopterin.

Analytisches. Die folgende Zusammenstellung zeigt, daß die Analysen von Xanthopterin und von reinem Bariumsalz, die aus dem Laboratorium von C. Schöpf[2]) stammen, gut auf die Formel $C_6H_5O_2N_5$ stimmen. Es sind ausschließlich Mikro-analysen.

Xanthopterin.

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
Mittel aus 5 Bestimmungen		„ 39,91	„ 2,96	„ 39,76.

[1]) Dieses Präparat wurde von Herrn A. Tartter aus 2-Imino-hydantoin-oxaminsäure nach der ersten Vorschrift [A. **530**, 160 (1937)] dargestellt.

[2]) A. **507**, 266 (1933); **524**, 49 (1936); **539**, 128 (1939).

Der Stickstoff ist nach Kjeldahl bestimmt, nachdem vorher mit Jodwasserstoff im Einschlußrohr gespalten war. Ältere Bestimmungen nach Dumas liegen im Stickstoff um mehrere Procent zu niedrig.

Xanthopterin-barium.

$C_6H_3O_2N_5Ba$ (314,4) Ber. C 22,90 H 0,96 N 22,28 Ba 43,69
Mittel aus 7 (bei N 10) Werten „ 22,83 „ 1,76 „ 22,45.

Die Ba-Bestimmungen schwanken zwischen 40,45 und 43,35; das Mittel von 17 Analysen liegt bei 41,78 Proc.

Xanthopterin-peroxyd[1]).

$C_6H_5O_3N_5 \cdot H_2O_2$ (213,1) Ber. C 33,79 H 3,31 N 32,87
Gef. „ 33,96 „ 3,62 „ 31,46.

2-Imino-oxonsäure (XVII).

230 mg Xanthopterin-barium (aus C. argante) werden mit einer Lösung aus 1 ccm 2 n-Soda, 0,5 ccm 2 n-NaOH und 8 ccm Wasser auf dem Dampfbad erwärmt, bis alles Bariumsalz zersetzt ist. Dann wird das $BaCO_3$ abgeschleudert und mit 1 ccm 0,2 n-Soda nachgewaschen.

Die Lösung wird mit 2,0 ccm Perhydrol p. A. versetzt. Dabei fällt ein amorpher, oranger Niederschlag, der beim Erwärmen auf dem Dampfbad bei stürmischer Gasentwicklung in Lösung geht. Schließlich wird noch 5 Minuten im Dampfbad erhitzt und die abgekühlte Lösung, mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt, in den Eisschrank gestellt.

Die ausgeschiedene voluminöse Krystallisation des Dinatriumsalzes wird abgesaugt, in 2 ccm Wasser gelöst, filtriert, rasch mit 2 n-Essigsäure schwach angesäuert und stehen gelassen.

Ausbeute 17,6 mg schwerer, leicht gelblich verfärbter Prismen des Mono-natriumsalzes. 12 Proc. d. Th.

3,875 mg Subst. (bei 105° i. H. V. getr.): 3,532 mg CO_2, 0,977 mg H_2O. — 2,431 mg Subst.: 0,627 ccm N_2 (24°, 712 mm).

$C_4H_5O_4N_4Na$ (196,1) Ber. C 24,48 H 2,57 N 28,58
Gef. „ 24,88 „ 2,82 „ 27,77.

2-Imino-oxonsäure aus 2,8-Diimino-harnsäure.

90 mg Diiminoharnsäure-sulfat werden in 5 ccm Wasser und 1,8 ccm 2 n-NaOH mit 1,7 ccm Perhydrol p. A. bis

[1]) H. Wieland u. R. Purrmann, A. 539, 184 (1939).

zum Abklingen der Gasentwicklung (etwa 5 Minuten) im Dampfbad erwärmt.

Nach dem Erkalten wird die Lösung mit dem dreifachen Volumen Sprit versetzt. Der nach 24 Stunden abgeschiedene Niederschlag, der zum größten Teil aus kleinen Nädelchen besteht (Di-natriumsalz der 2-Iminooxonsäure), wird abgesaugt, in 1 ccm Wasser gelöst und kalt mit einigen Tropfen 2 n-Essigsäure schwach angesäuert. Sogleich beginnt die Krystallisation von farblosen Prismen. Ohne Schmelzpunkt. Ausbeute 12 mg = 16 Proc. d. Th.

Nach nochmaliger Krystallisation aus sehr verdünnter NaOH und Essigsäure, wird zur Analyse bei 110° i. V. getrocknet.

3,811 mg Subst.: 3,461 mg CO_2. 1,009 mg H_2O. — 2,340 mg Subst.: 0,607 ccm N_2 (24°, 720 mm).

$C_4H_2O_4N_4Na$ (196,1)	Ber.	C 24,48	H 2,57	N 28,58
	Gef.	„ 24,77	„ 2,96	„ 28,24

Das rotviolette Oxydationsprodukt aus Xanthopterin-barium.

Aus der schwach rosa gefärbten Mutterlauge der auf S. 172 beschriebenen katalytischen Dehydrierung von 100 mg Xanthopterin-barium (C. argante), die von dem dunkel verfärbten Leukopterin noch heiß abgesaugt worden ist, scheiden sich im Verlaufe von 2 Tagen 2,8 mg feine, tief rotviolette Nadeln aus.

Bei einem anderen Ansatz, der von 1 g Bariumsalz ausging (wieder Xanthopterin aus C. argante), wurden 46 mg des dunklen Körpers erhalten, etwa 8 Proc. des eingesetzten Xanthopterins, während 1 g Bariumsalz von C. rurina nur 13 mg der dunklen Nadeln lieferte.

Der Körper ist unlöslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, in Wasser und verdünnten Mineralsäuren, sowie in Ammoniak und Barytwasser. Löslich in verdünnter Lauge und konz. H_2SO_4 zu intensiv roten, stark tingierenden Lösungen. Während der Körper in Schwefelsäure beständig ist, verblaßt die alkalische Lösung beim Stehen zu einem fahlen Gelb.

Über 300° beginnen die ungeschmolzenen Nadeln zu verkohlen.

Da eine Umkrystallisation noch nicht gelang, wurde das Rohprodukt analysiert (I).

Beim vorsichtigen Verdünnen der Lösung in konz. H_2SO_4 ist ein fuchsinfarbenes Sulfat in Prismen zu erhalten. Nach dem Auskochen mit Wasser hinterbleiben dunkelviolette Flocken (II).

3,800, 3,586 mg Subst. (bei 120° i. V. getr., Abn. 8,86 und 6,87 Proc.): 5,757, 5,590 mg CO_2, 0,996, 0,925 mg H_2O. — 1,915, 2,216 mg Subst.: 0,628 (20°, 718 mm), 0,734 (23°, 722 mm) ccm N_2.

Gef. C 41,4 (I), 42,5 (II) H 2,93, 2,88 N 36,2, 36,3.

Die Werte für Xanthopterin sind: C 40,21, H 2,81, N 39,11.

Die Beständigkeit des Xanthopterins gegen Alkali.

800 mg Xanthopterin-barium wurden 4 Stunden mit 50 ccm 13-proc. Barytlauge auf dem Heiznetz am Rückflußkühler zum kräftigen Sieden erhitzt, wobei nicht alles Salz in Lösung ging. Danach wurde mit 200 ccm siedendem Wasser verdünnt, kurz aufgekocht und abfiltriert. Beim Erkalten krystallisierten wieder 600 mg Bariumsalz aus. Dieses wurde nunmehr in 300 ccm $^n/_{10}$-Barytwasser siedend gelöst und *16 Stunden* auf dem Heiznetz am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten kamen 520 mg = 86 Proc. des charakteristischen Salzes wieder. Bei allen Operationen wurde Kohlensäure abgehalten.

Unter diesen Bedingungen müßte nach den Angaben von Schöpf[1]) nach 6 Stunden die Hälfte des Xanthopterins zerstört sein.

Dieses Präparat gibt noch die Farbreaktion mit verdünnter Salzsäure und Perhydrol, was zeigt, daß der Begleiter ebenfalls recht alkalibeständig sein muß.

Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VII.

Synthese des Leukopterins und Natur des Guanopterins;

von *Robert Purrmann.*

Mit 3 Figuren auf einer Tafel.

[Aus dem Chem.-Laboratorium der Bayer. Akademie der Wissenschaften zu München.]

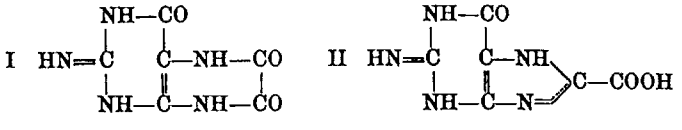
(Eingelaufen am 28. März 1940.)

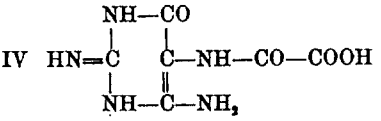
Die analytischen Untersuchungen am Leukopterin wurden vor kurzem zu einem gewissen Abschluß gebracht[2]). Im Sinne der Bilder I oder II sind im Leukopterin die Aminogruppen 4 und 5 des 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidins durch

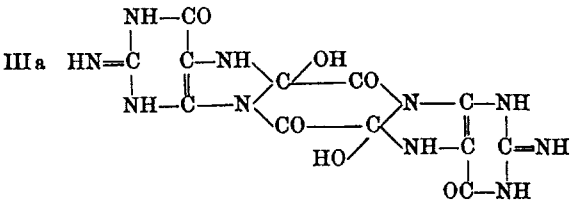
[1]) A. 507, 280 (1933).

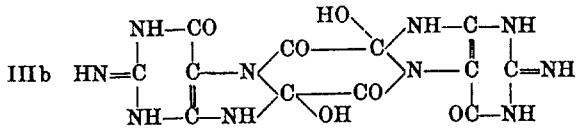
[2]) H. Wieland u. R. Purrmann, A. 544, 163 (1940).

Oxalsäure zusammengefaßt, so daß ein purinähnliches Gebilde entsteht. Auch die durch Verdoppelung von II sich ergebenden Formeln IIIa und b waren durch kein analytisches Argument zu widerlegen, und eine Molekulargewichtsbestimmung ist bisher noch nicht gelungen.









Die Summenformel des Leukopterins ist also $C_6H_5O_3N_5$ oder das doppelte dieser Einheit.

Beim Erhitzen von 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit krystallisierter Oxalsäure bis zur Zerstörung der überschüssigen Oxalsäure, entsteht nun fast die berechnete Menge *Leukopterin*, das in allen Eigenschaften, auch im Debye-Scherrer-Diagramm [vgl. Fig. 4 und 5 auf der am Schluß der Abhandlung folgenden Tafel[1])] mit natürlichem Leukopterin übereinstimmt. Auch das mit Nitrosylschwefelsäure darstellbare Desimino-leukopterin zeigt keinen Unterschied

[1]) Die Pulverdiagramme unschmelzbarer Verbindungen dienten auch schon bei früheren Untersuchungen als Identitätskriterium. Für die Ausführung danke ich auch an dieser Stelle Herrn Dozent Dr. W. Siedel, Techn. Hochschule München.

gegenüber Desimino-leukopterin aus Leukopterin aus Kohlweißlingen (vgl. Fig. 6 der Tafel und Fig. 2).

Streng genommen entscheidet diese Synthese nicht zwischen den Symbolen I, II und III. Keiner dieser Körper ist bisher beschrieben, auch nicht die Guanin-8-carbonsäure (II). Nach den bisherigen Erfahrungen wird der Imidazolring der Purinkerne aus 5-acylierten 4,5-Diaminopyrimidinen (bei der besprochenen Leukopterinsynthese ist ein Körper der Formel IV als Zwischenprodukt anzunehmen) nur durch alkalische Kondensation geschlossen[1]). Auch ist es nicht wahrscheinlich, daß Leukopterin eine freie Carboxylgruppe enthält. Ferner scheint es nicht möglich, aus den Formeln III für Leukopterin durch Wegnahme zweier Sauerstoff-atome und etwaige Verschiebung von Doppelbindungen eine Formel zu erhalten, die die gelbe Farbe und die Alkalistabilität des *Xanthopterins* veranschaulicht. Eine endgültige Bearbeitung dieser Frage ist im Gang. Vorerst aber erscheint mir I als stärkster Ausdruck für Leukopterin.

Danach ist die Leukopterinsynthese ein Analogon der Dioxy-chinoxalin-synthese aus aromatischen o-Diaminen und Oxalsäure[2]), und vermutlich wird sie auf alle 4,5-Diaminopyrimidine übertragbar sein. Daß die Aminogruppen 4 und 5 in Pyrimidinen durch α-Dicarbonylverbindungen zu 6-Ringen verbunden werden können, hatten F. Sachs und G. Meyerheim[3]) gefunden. Da die entstehenden Körper ähnliche Eigenschaften wie die „Imidazol-purine" zeigen, nannten sie sie „Azin-purine" und den unsubstituierten Grundkörper (V) *Azin-purin*. Die lebhafte Fluorescenz, die diese Substanzen in Lösung zeigen, veranlaßten R. Kuhn und A. H. Cook[4]) sie in „Lumazine" umzutaufen. Der Grundkörper aus 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin und Glyoxal ist das *Lumazin* (VI). Die Lumazine unterscheiden sich von den Alloxazinen durch das Fehlen des Benzolkernes, der zu Farbe und Fluorescenz nichts Entscheidendes beizutragen hat. Dadurch werden sie

---

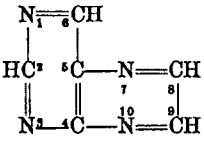
[1]) Bayer & Co., DRP. 209728; C. 1909, I, 1952; DRP. 213711; C. 1909, II, 1182.

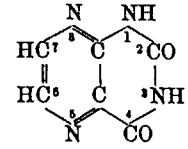
[2]) O. Hinsberg, A. 237, 347 (1887).

[3]) B. 41, 3957 (1908).

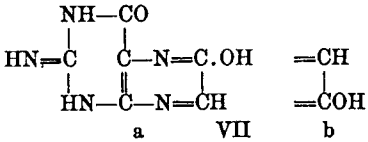
[4]) B. 70, 761 (1937).

aber unlöslicher und in Zusammensetzung und Eigenschaften den Purinen ähnlicher. So erklärt sich die schon öfter betonte eigentümliche Zwischenstellung der Pterine, zwischen Purinen und Flavinen.

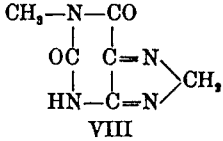
V 

VI 

Leukopterin ist also 2-Amino-6,8,9-trioxy-azinpurin und gehört zu den bisher unbekannten 8,9-Dioxy-azinpurinen oder 6,7-Dioxy-lumazinen, die wohl alle nicht gefärbt sein und nicht fluorescieren werden, da sie in der Oxo-form vorliegen dürften, während zu dem Fluorescenz-chromophor der Alloxazine und Lumazine der „aromatisierte" Pyrazinring gehört. Leukopterin steht daher den Flavinen fern und ist außerordentlich harnsäure-ähnlich. Das Xanthopterin aber (VIIa oder b, eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist bisher nicht möglich), das sich vom Leuko-



a VII b



VIII

pterin nur durch das Fehlen eines Sauerstoff-atoms unterscheidet, zeigt neben den Purineigenschaften, Murexidprobe usw., die gelbe Farbe und intensive Fluorescenz der Flavine. Die Absorptionskurve[1]) ist der der Flavine und des *Toxoflavins* (VIII)[2]), dem einzigen, bisher bekannten, gelben Purin[3]), sehr ähnlich. Toxoflavin fluoresciert aber nicht und wird durch katalytisch erregten Wasserstoff irreversibel hydriert, während Xanthopterin als Pyrazin wie die Flavine leicht reversibel hydrierbar ist.

Die weitere Untersuchung dieses interessanten Naturstoffes, der auch biologische Funktionen haben dürfte,

[1]) C. Schöpf u. E. Becker, A. **507**, 266 (1933); **524**, 49 (1936).
[2]) K. G. Stern, Biochem. J. **29**, 500 (1935).
[3]) A. G. van Veen, Rec. **53**, 257 (1934); **57**, 248 (1938).

insbesondere aber die Lieferung eines strengen Beweises für die einfache Summenformel der Pterine ist in Arbeit.

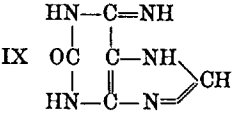
Das Guanopterin.

Leukopterin und Xanthopterin leiten sich von einem Grundgerüst ab, von dem bisher in der Natur noch kein Vertreter beobachtet wurde. Es erhebt sich nun die Frage, wie die anderen Substanzen zusammengesetzt sind, die C. Schöpf und E. Becker[1,2]) aus Insekten isoliert haben. Auf Grund des durchweg hohen Stickstoffgehaltes bekamen diese Körper von den Entdeckern Pterinformeln mit 19 C-Atomen, die in Zukunft ersetzt werden müssen. Vielleicht sind darunter neben Verwandten des Leukopterins und des Xanthopterins noch Substanzen von ganz anderen Bauprinzipien. Nachdem *Xanthin*[3]) in reichlicher Menge aus den Flügeln von Pieriden erhalten werden kann, sind vor allem auch einfache Purinderivate zu erwarten.

Das handlichste der neuen Pterine von C. Schöpf, das auch bei meinen Aufarbeitungen stets anfiel, ist das *Guanopterin*. Seine große Ähnlichkeit mit Guanin wurde von den Entdeckern bei der Namengebung berücksichtigt. Unterscheidend war bei sonst gleichen Analysendaten der um rund 2 Proc. zu hohe Stickstoffgehalt[4]), ferner die gute Krystallisationsneigung der Base, die aus sehr verdünnter wäßriger Lösung in gruppierten Nadeln kommt, und schließlich die Analyse des Sulfates, das im Gegensatz zum Guaninsulfat das Krystallwasser auch bei 120° i. V. hält. So wurde dem Guanopterin die Summenformel $C_{19}H_{20}O_3N_{20}$ erteilt.

Das Guanopterin ist jedoch mit 2-Oxy-6-amino-purin oder *Isoguanin* IX, $C_5H_5ON_5$ identisch.

IX



[1]) Vgl. Anm. 1, S. 185.

[2]) E. Becker u. C. Schöpf, A. 524, 124 (1936).

[3]) R. Purrmann, H. 260, 105 (1939).

[4]) Diese Werte wurden nach der Methode von Kjeldahl in der Variante von Friedrich ermittelt.

Zu diesem Befund führte die Beobachtung, daß es nicht gelingt, Aminogruppen mit Nitrosylschwefelsäure zu eliminieren. Das war sehr auffallend, da sich in keiner Formel aller Stickstoff durch Einbau geschützt unterbringen läßt. 2-Oxy-6-aminopurin ist in der Literatur als durch salpetrige Säure *nicht* desaminierbar beschrieben. Das Sulfat soll auch bei 130° i. V. ein Mol Krystallwasser zurückhalten[1]).

Nach der Methode der quantitativen Salzsäurespaltung von C. Schöpf, E. Becker und R. Reichert[2]) wurden aus einem Mol „Guanopterin" der Formel C_{19} 2,46 Mole Glycocoll gefaßt. Guanin, 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin und Harnsäure gaben jeweils etwas über 0,6 Mole. Bei Voraussetzung gleicher Ausbeute bedeutete dies, daß im „Guanopterin" das Glycocollgerüst *vier*mal vorgebildet sein muß. Dies schien verwunderlich. Rechnet man aber die Ausbeute auf Isoguanin um, so ergeben sich 0,65 Mole Glycocoll pro Mol Isoguanin: der zu erwartende Wert.

Ebenso wie es für Isoguanin und die anderen Purine mit unsubstituierter 8-Stellung beschrieben ist[3]), kuppelt „Guanopterin" in alkalischer Lösung mit diazotiertem p-Dichlor-anilin zu einem tiefroten Farbstoff.

Schließlich ergab die hydrolytische Desaminierung mit starker Salzsäure[4]), die auch beim Isoguanin angreift[5]), in guter Ausbeute *Xanthin*.

Der Name „Guanopterin" ist also zu streichen und dafür Isoguanin zu setzen.

Isoguanin wurde bisher in der Tierwelt noch nicht mit Sicherheit gefunden. Dagegen bildet es in den Samen von Croton tiglum L. mit d-Ribose das Glycosid Crotonosid[6]). Nach dem Xanthin ist das Isoguanin nunmehr das zweite einfache Purin aus Pieridenflügeln.

---

[1]) E. Fischer, B. **30**, 2245 (1897).

[2]) A. **539**, 156 (1939).

[3]) H. Fischer, H. **60**, 69 (1909); J. R. Spies u. Th. H. Harries jr., Am. Soc. **61**, 351 (1939).

[4]) E. Fischer, B. **43**, 805 (1910).

[5]) J. R. Spies, Am. Soc. **61**, 350 (1939).

[6]) E. Cherbulier u. K. Bernhard, Helv. **15**, 464, 978 (1932).

Versuchsteil.

Leukopterin (I).

100 mg 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin werden mit 0,5 g krystallisierter Oxalsäure verrieben und in einer Retorte im Ölbad erhitzt. Bei etwa 140° wird die Schmelze vorübergehend klar. Krystall- und Reaktionswasser werden zuweilen durch gelinden Unterdruck entfernt, während man die Temperatur des Bades im Verlaufe einer Stunde auf 260° steigert.

Das Reaktionsprodukt löst sich in 2 ccm 2 n-Natronlauge und 50 ccm Wasser zu einer schwach gelblichen Lösung, die mit Tierkohle entfärbt und siedend in 30 ccm siedende 2 n-Salzsäure getropft wird. Ausbeute 125 mg = 90 Proc. d. Th.

Zur Analyse wurde das fein krystallisierte Produkt einmal heiß und dann einmal kalt wie oben umgefällt, und das so erhaltene, auf der Zentrifuge gewaschene, äußerst fein verteilte Leukopterin bei 140° i. V. getr. (Abnahme 4,4 Proc.).

4,145 mg Subst.: 5,590 mg CO_2, 0,986 mg H_2O. — 2,033 mg Subst.: 0,659 ccm N_2 (23°, 723 mm).

$C_5H_5O_3N_5$ (195,1)	Ber.	C 36,91	H 2,58	N 35,90
	Gef.	„ 36,78	„ 2,66	„ 35,56.

Desimino-leukopterin aus synthetischem Leukopterin.

Nach der üblichen Vorschrift[1]) entstanden aus 105 mg Leukopterin in 4 ccm konz. Schwefelsäure mit 250 mg Natriumnitrit in 3 ccm der Säure 80 mg Desimino-leukopterin.

4,466 mg Subst. (bei 120° i. V. getr.): 5,900 mg CO_2, 0,871 mg H_2O. — 2,050 mg Subst.: 0,531 ccm N_2 (21°, 720 mm).

$C_5H_4O_4N_4$ (196,1)	Ber.	C 36,72	H 2,06	N 28,58
	Gef.	„ 36,44	„ 2,21	„ 28,49.

Isoguanin aus den Flügeln von Pieriden.

Die Isolierung des „Guanopterins" geschah nach dem bewährten Schema von C. Schöpf und E. Becker[2]). Die verwendeten Falter

[1]) H. Wieland u. H. Metzger, A. 507, 244 (1933).
[2]) a. a. O.

waren Catopsilia argante und C. statira. Die Trennung vom Xanthin mit konz. oder verdünnter Schwefelsäure wurde früher mitgeteilt[1]).

Zur Analyse wurde eine Probe des Isoguanin-sulfates aus C. statira aus 2 n-H_2SO_4 umkrystallisiert und fein gepulvert.

2,120 mg Subst. (bei 120° i. Hochv. getr.): 0,656 ccm N_2 (26°, 714 mm).

Zur Darstellung des freien Isoguanins werden 226 mg Sulfat aus C. statira in 100 ccm Wasser mit wenig 2n-Natronlauge gelöst und die heiße Lösung mit 1 ccm Eisessig versetzt. Nach 48 Stunden sind es 160 mg rechtwinklig abgeschnittene längliche Plättchen. Analyse I.

1,960 mg Subst. (bei 130° i. V. getr.): 0,860 ccm N_2 (26°, 715 mm).

Analog kamen aus 405 mg Sulfat aus C. argante 250 mg krystallisiertes Isoguanin. Analyse II.

1,915 mg Subst. (bei 130 i. V. getr.): 0,826 ccm N_2 (25°, 714 mm).

Versuch zur Desaminierung von „Guanopterin".

56 mg Guanopterinsulfat wurden in 1,5 ccm reiner Schwefelsäure unter Zusatz von 0,2 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 200 mg Natrium-nitrit in 2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nach einigem Stehen wurde auf Eis gegossen. Die noch kräftig nach nitrosen Gasen riechende Lösung wurde mit konz. Ammoniak eben alkalisch gemacht und offen stehen gelassen. Nach 48 Stunden wurden 20 mg (50 Proc. des Ausgangsmaterials) auskrystallisierte Nadelbüschel abgesaugt. Analyse III.

3,564 mg Subst. (bei 120° i. Hochv. getr.): 1,475 ccm N_2 (20°, 721 mm).

Isoguanin-analysen.

$C_5H_5ON_5$ (151,1) Ber. C 39,74 H 3,34 N 46,36

Mittel aus 5 für „Guanopterin" veröffentlichten Werten	„ 39,65	„ 3,60	—	C zwischen 39,47 u. 40,04 H „ 3,26 „ 4,24	
Mittel aus 8 Werten	—	—	„ 48,37	N „ 47,37 „ 48,99	
Analyse I	- -	- -	„ 47,12		
„ II	- -	- -	„ 46,40		
„ III	- -	- -	„ 45,72		

$(C_5H_5ON_5)_2 . H_2O . H_2SO_4$ (418,2)

Ber. C 28,71 H 3,35 N 33,47 SO_4 22,97

Mittel aus 5 Werten für „Guanopterinsulfat"	„ 28,59	„ 3,57	- -	„ 22,88	C 28,46 bis 28,75 H 3,43 „ 3,84
Mittel aus 7 Werten	—	—	„ 34,27	—	N 33,66 „ 35,45 SO_4 21,35 „ 24,98
Isoguaninsulfat aus C. statira	—	—	„ 33,19	—	

[1]) R. Purrmann, a. a. O.

Xanthin aus „Guanopterin".

99 mg krystallisierte Base aus C. statira werden in 10 ccm konstant siedender Salzsäure 43 Stunden gelinde unter Rückfluß gekocht. Gegen Ende der Reaktion beginnt Xanthin-chlorhydrat in schweren Körnern auszufallen. Eiskalt wird abgesaugt, mit HCl 1:1 ausgewaschen und der Niederschlag durch 1 ccm 30-proc. Überchlorsäure in 79 mg schön krystallisiertes farbloses Perchlorat[1]) vom Schmelzpunkt 262° verwandelt.

Die salzsaure Mutterlauge hinterläßt beim Eindampfen auf dem Wasserbad 18 mg in Wasser schwer lösliche Substanz, die mit 0,4 ccm Überchlorsäure 29 mg leicht bräunliches Perchlorat in schönen Krystallen liefert. So wurden insgesamt 56 Proc. der berechneten Menge Xanthin als Perchlorat isoliert.

52 mg Perchlorat werden in 3 ccm 2 n-Ammoniak siedend gelöst und in 4 ccm siedende 2 n-Essigsäure getropft. Nach 12 Stunden wird das auskrystallisierte Xanthin abgesaugt.

2,175 mg Subst. (bei 130° i. V. getr.): 0,760 ccm $N_2^{\cdot}$ (28°, 712 mm).
$C_5H_4O_2N_4$ (152,1) Ber. N 36,84 Gef. N 37,09.

[1]) H. Biltz u. A. Beck, J. pr. **118**, 189 (1928).

(Abgeschlossen am 14. Mai 1940.)

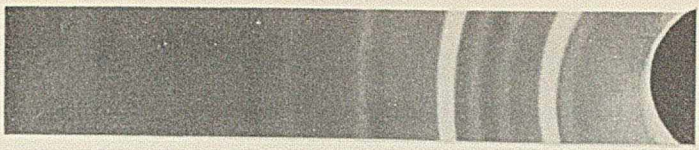


Fig. 1. Desiminoleukopterin aus Xanthopterin. D II.

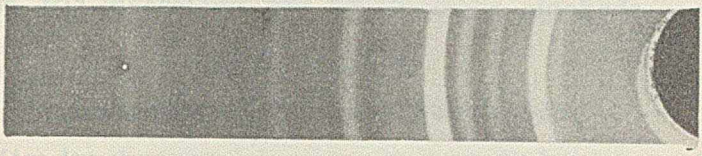


Fig. 2. Desiminoleukopterin aus Leukopterin (Kohlweißlinge). D III.

Fig. 3. Desiminoleukopterin aus Anhydroleukopterin. D IV.

Fig. 4. Leukopterin (Kohlweißlinge).

Fig. 5. Leukopterin, synthetisch.

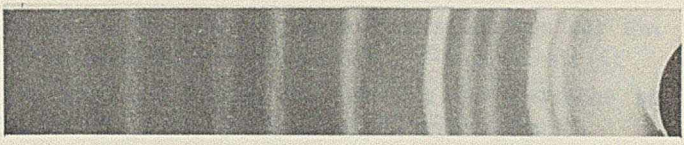


Fig. 6. Desiminoleukopterin aus synthetischem Leukopterin.

Fig. 1, 2, 3: Heinrich Wieland und Robert Purrmann, „Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VI". (Seite 163).

Fig. 4, 5, 6: Robert Purrmann, desgl. VII. (Seite 182).

Die fermentative Spaltung von Bis-glycosiden des Protocatechu-aldehyds.

[Emulsin XLIII[1])];

von *Burckhardt Helferich* und *Robert Griebel.*

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]

(Eingelaufen am 2. April 1940.)

Zu den durch Süßmandel-emulsin besonders schnell spaltbaren β-d-Glucosiden gehört das des Protocatechu-aldehyds. Ausgehend von diesem Mono-glucosid waren durch Einführung eines zweiten Zuckers ein Bis-glucosid und ein Glucosid-Galaktosid hergestellt und ihre Spaltbarkeit untersucht.

In der folgenden Arbeit sind eine Reihe weiterer Mono- und Bisglycoside des Protocatechu-aldehyds hergestellt, und zwar unter Verwendung anderer Zucker, um festzustellen, ob und welchen Einfluß die Konfiguration des einen Zuckers auf die fermentative Spaltbarkeit des anderen Zuckers hat.

Zur Untersuchung kamen Derivate der *Glucose*, der *i-Rhamnose*, der *Galaktose* und der *Lactose.* Eine Übersicht über die Substanzen gibt die Tab. 1, in der die Nr. 4 und 7 bis 15 neu hergestellte Verbindungen sind.

Im Abschnitt A ist, ausgehend vom schon bekannten Protocatechu-aldehyd-monoglucosid (4) der Einfluß des Eintritts von i-Rhamnose und von Derivaten der Glucose untersucht.

Abschnitt B bringt ähnliche Untersuchungen für das neu hergestellte Protocatechu-aldehyd-β-d-galaktosid (4).

Im Abschnitt C sind die Resultate der Versuche an Lactosiden des Protocatechu-aldehyds wiedergegeben.

[1]) Nr. XLII vgl. B. 72, 1953 (1939).

Eine Anzahl der Glycoside ist auch auf ihre Spaltbarkeit durch Luzerne-emulsin untersucht worden. Die Ergebnisse darüber sind in Abschnitt D diskutiert.

A. In früheren Arbeiten war festgestellt, daß die rasche Spaltbarkeit des Protocatechualdehyd-β-d-Glucosids (4) durch Süßmandelemulsin einen starken Abfall erleidet, wenn in das 3-Hydroxyl ein zweiter, glycosidisch gebundener Zucker eintritt[1]). Und zwar war für die β-d-Glucose und für die β-d-Galaktose als zweiten Zucker ein nahezu gleiches Absinken festgestellt. (Vgl. Nr. 1, 2, 3 der Tab. 1.) An dem Ausmaß dieses Absinkens der Wertigkeit ändert sich auch nichts, wenn als zweiter Zucker die β-d-Isorhamnose eintritt (Nr. 4 der Tab. 1). Dagegen konnte in einer vor kurzem erschienenen Arbeit[2]) festgestellt werden, daß die β-d-Xylose und erst recht die β-l-Xylose noch einen wesentlich stärkeren Abfall der Wertigkeit verursachen (Nr. 5 und 6 der Tab. 1). Es wird interessant sein, zu untersuchen, ob dieser Einfluß nur der Xylose zukommt, oder ob auch andere Pentosen, insbesondere die Arabinosen ihn zeigen.

In einer Reihe von Fällen konnte die Spaltbarkeit gegenüber der des Bis-glycosids erhöht werden, wenn der eine Zucker am 6-Hydroxyl an Methansulfonsäure verestert war[1]). Auch beim entsprechenden Protocatechualdehyd-derivat konnte dieser Einfluß des 6-Mesyls festgestellt werden, wenn auch nur schwach (Nr. 6a der Tab. 1). Dagegen ergab sich, daß die Beladung des zweiten Zuckers, der β-d-Glucose, mit Mesyl am Hydroxyl 3 und mit Acetyl am Hydroxyl 2 (Nr. 7 der Tab. 1) statt eines Wiederanstieges der Spaltbarkeit unerwarteterweise eine praktische Unspaltbarkeit der nicht besetzten β-d-Glucose (in 4-Stellung) zur Folge hatte.

B. Da es (nach vielen Versuchen) gelang, auch ein Protocatechualdehyd-β-d-galaktosid (4) herzustellen und weiter an das freie 3-Phenol-hydroxyl in diesem Glycosid eine zweite β-d-Galaktose einzuführen, so wurde die gleiche Frage der Spaltbarkeit durch Süßmandelemulsin auch an diesen

[1]) Vgl. z. B. B. Helferich, R. Hiltmann u. W. Reischel, A. **534**, 276 (1938).

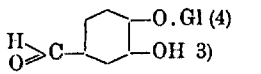
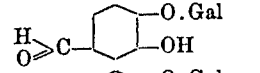
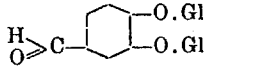
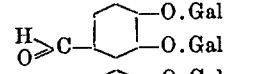
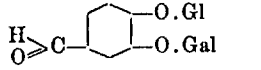
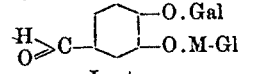
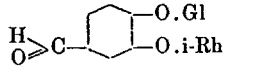
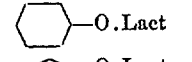
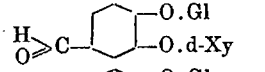
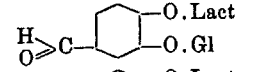
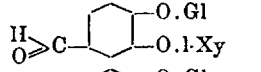
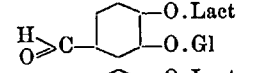
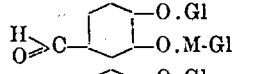
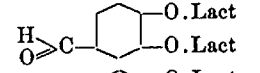
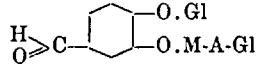
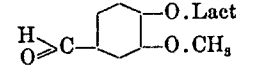
[2]) Nr. XLII vgl. B. **72**, 1953 (1939).

Substraten geprüft. Der Wertigkeitsabfall vom Mono-galaktosid zum Bis-galaktosid ist hier besonders groß (Nr. 8 und 9 der Tab. 1). Rein zahlenmäßig liegt dies daran, daß das Mono-galaktosid im Vergleich zum Mono-glucosid ungewöhnlich rasch gespalten wird. Nach dem gewöhnlichen Verhältnis der Wertigkeiten von Süßmandelemulsin gegen entsprechende β-d-Glucoside und β-d-Galaktoside hätte man etwa ein Achtel von 10 (der Wertigkeit gegen β-d-Glucosid des Protocatechu-aldehyds (Nr. 1 der Tab. 1) erwarten sollen. Statt dessen ist das 6-fache gefunden (Nr. 8 der Tab. 1).

Wird in das Protocatechualdehyd (1)-β-d-galaktosid (4) als zweiter Zucker 6-Mesyl-β-d-glucose eingeführt (in das 3-Hydroxyl des Aldehyds), so ist gegenüber dem Bis-galaktosid *keine* Steigerung der Spaltbarkeit festzustellen, im Gegenteil, ein weiteres Absinken auf etwa ein Drittel! (Nr. 9a der Tab. 1.)

C. Auch an verschiedenen Lactosiden konnte untersucht werden, wie sich die Spaltbarkeit durch Süßmandelemulsin ändert. Dabei ist die Abspaltung der Galaktose wohl stets der erste (mit Ausnahme von Nr. 13 der Tab. 1) und langsamste Vorgang. Denn eine Abspaltung der Laktose als Ganzes, eine „Lactosidase" im Süßmandel-emulsin ist bisher nicht nachgewiesen worden. Die nach Abspaltung der Galaktose zurückbleibende β-d-Glucosid-bindung wird stets rasch gespalten. Mit einer Anreicherung von β-d-Glucosiden ist nicht zu rechnen. Die Abspaltung der Galaktose ist also der geschwindigkeitsbestimmende Vorgang. Auch bei diesen Versuchen stellt sich ein Einfluß des Aglycons und des zweiten Zuckers in den Bis-glycosiden heraus, und zwar in der gleichen Richtung, trotzdem die Spaltstelle — in dem Disaccharid — weiter von dem Aglycon und von dem zweiten Zucker entfernt liegt: Das Protocatechualdehyd-mono-laktosid wird rascher gespalten (Nr. 12 der Tab. 1) als das Phenollaktosid (Nr. 11 der Tab. 1). Die Einführung einer β-d-Glucose oder einer zweiten β-d-Lactose erniedrigt diese Spaltbarkeit wieder (Nr. 13 und 14 der Tab. 1). Aber der Einfluß ist nicht entfernt mehr so stark wie bei den Glycosiden einfacher Zucker.

Tabelle 1.

I	II	III	IV	I	II	III	IV
Nr.	Substrat	Wertigkeiten		Nr.	Substrat	Wertigkeiten	
		SM-E	L-E			SM-E	L-E
1		10,0[1]		8		7,5	0,36
2		0,28[2]		9		0,01	0,09
3		0,26[3]	0,02	9a		0,003	
				10	Lactose	0,009	0,004
4		0,26		11		0,023	0,029
5		0,08[4]		12		0,08	0,021
6		0,003[4]		13		0,01	0,03
6a		0,40[1]		14		0,008	0,028
7		0,000		15			0,056

Zeichenerklärung: **SM-E** = Süßmandelemulsin. — **L-E** = Luzerne-emulsin. — **Gl** = β-d-glucosido- ($C_6H_{11}O_5$). — **Gal** = β-d-galaktosido- ($C_6H_{11}O_5$). — **i-Rh** = β-d-i-rhamnosido- ($C_6H_{11}O_4$). — **d-Xy** = β-d-xylosido- ($C_5H_9O_4$). — **l-Xy** = β-l-xylosido- ($C_5H_9O_4$). — **M-Gl** = β-d-6-mesyl-glucosido- ($C_6H_{10}O_4.O[O_2SCH_3]$). — **M-A-Gl** = β-d-3-mesyl-2-acetyl-glucosido ($C_6H_9O_3[OSO_2CH_3].[O_2C.CH_3]$). — **Lact** = β-d-lactosido- ($C_{12}H_{21}O_{10}$).

[1]) Vgl. z. B. B. Helferich, R. Hiltmann u. W. Reischel, A. 534, 276 (1938). — [2]) B. Helferich u. Mitarb., A. 518, 214 (1935). — [3]) B. Helferich u. P. Burt, A. 521, 158 (1935). — [4]) Nr. XLII vgl. B. 72, 1953 (1939).

D. Für einige der Substrate dieser Arbeit ist auch die Wertigkeit von *Luzerne-emulsin* gemessen worden (Spalte IV der Tab. 1). Dieses Fermentpräparat enthält nur wenig β-d-Glucosidase, spaltet dagegen in erster Linie β-d-Galaktoside[1]). Schon in früheren Vergleichen des Süßmandelemulsins und des Luzerne-emulsins ist eine erhebliche Verschiedenheit der beiden β-d-galaktosidatischen Wirkungen festgestellt und damit auf eine Verschiedenheit der für diese Wirkung verantwortlichen Fermente in den beiden Präparaten verschiedener Herkunft geschlossen worden[2]). Die vorliegenden Befunde bestätigen erneut diese Schlüsse: Bei Einführung einer zweiten β-d-Galaktose in das Protocatechualdehyd-β-d-galaktosid (4) sinkt die Wertigkeit des Luzerne-emulsins, also der darin enthaltenen β-d-Galaktosidase nur auf $^1/_4$, nicht wie beim Süßmandel-emulsin in diesem Fall auf $^1/_{75}$! (Nr. 8 und 9 der Tab. 1.) Die Spaltbarkeit des Phenol-lactosids und der Protocatechu-aldehydlaktoside (Nr. 11—14 der Tab. 1) zeigt so gut wie überhaupt keine Unterschiede. Auch nach diesen neuen Befunden ist die β-d-Galaktosidase des Luzerne-emulsins erheblich unempfindlicher gegen Änderungen im Aglycon, wie das entsprechende Ferment des Süßmandel-emulsins mit der qualitativ gleichen Wirkung.

Wir hoffen, die Ergebnisse dieser Arbeit für die Aufklärung der Haftgruppe in den untersuchten Fermenten verwerten zu können.

Versuche.

1. *Protocatechualdehyd(1)-tetracetyl-β-d-glucosid(4)-triacetyl-β-d-isorhamnosid(3).*

12,2 g Protocatechualdehyd(1)-tetracetyl-β-d-glucosid(4)[3]) (1,3 Mol.) in 90 ccm Aceton werden mit einer Lösung von 1,0 g Natriumhydroxyd (1,2 Mol.) in 25 ccm Wasser vermischt und in dieser Mischung 7 g Acetobrom-isorhamnose durch

[1]) K. Hill, Ber. Sächs. Akad. d. Wiss. Leipzig 86, 115 (1934).
[2]) B. Helferich u. H. Scheiber, H. 226, 272 (1934).
[3]) B. Helferich u. Mitarb., A. 518, 214 (1935).

Schütteln in Lösung gebracht. Nach 20-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird i. V. das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit 300 ccm Benzol ausgezogen, die Benzollösung mehrfach mit Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, mit Chlorkalzium getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus 100 ccm gewöhnlichem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 4,2 g, d. i. etwa 29 Proc. d. Th. Die Substanz schmilzt bei 195 bis 196,5° (korr.). Sie zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

5,454 mg Subst.: 10,670 mg CO_2, 2,710 mg H_2O.

$C_{33}H_{40}O_{19}$ (740,64) Ber. C 53,55 H 5,48
Gef. „ 53,47 „ 5,56.

$[\alpha]_D^{19} = -1{,}05° \times 3{,}977 / 0{,}0501 \times 1 \times 1{,}483 = -56{,}2°$ (in Chloroform).

2. *Protocatechualdehyd(1)-β-d-glucosid(4)-β-d-isorhamnosid(3).*

0,5 g der Acetylverbindung werden durch 10 Minuten langes Kochen in 10 ccm absolutem Methanol mit 0,5 ccm $^n/_{10}$-Natrium-methylat entacetyliert. Nach Abdampfen des Methanols wird das Bis-glycosid aus 10 ccm absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,28 g (etwa 92 Proc. d. Th.). Schmelzp. 158—160° (korr.). Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, heißem Methanol und in Alkohol. Sie reduziert Fehlingsche Lösung in der Siedehitze langsam.

Die lufttrocknen Krystalle verlieren bei 78° und 2 mm Druck über Chlorkalzium 1 Mol. Krystallalkohol. Die trockne Substanz ist hygroskopisch.

0,0901 g Subst. (lufttrocken): 0,0082 g Trockenverlust.

Ber. für 1 Alkohol 9,35 Proc. Gef. 9,1 Proc.

Analyse und Drehung wurden mit der alkoholfreien Substanz durchgeführt.

4,954 mg Subst.: 9,205 mg CO_2, 2,640 mg H_2O.

$C_{19}H_{26}O_{12}$ (446,4) Ber. C 51,10 H 5,86
Gef. „ 50,52 „ 5,97.

$[\alpha]_D^{18} = -1{,}55 \times 1{,}993 / 0{,}0267 \times 1 \times 1{,}003 = -115{,}3°$ (in Wasser).

3. *Protocatechualdehyd(1)-tetracetyl-β-d-glucosid(4)-[2,6-diacetyl-3-mesyl-β-d-glucosid](3).*

6,2 g Protocatechualdehyd(1)-tetracetyl-β-d-glucosid(4)[1] (1,2 Mol.) werden in einer Mischung von 0,48 g Natriumhydroxyd (1,1 Mol.) in 10 ccm Wasser und 10 ccm Aceton aufgelöst, dazu eine Lösung von 4,5 g 2,6-Diacetyl-3-mesyl-1-brom-glucose[2] in 20 ccm Aceton hinzugegeben und nach 20-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wie bei 1. aufgearbeitet. Der nach Verdampfen des Benzols verbleibende Rückstand wird aus 15 ccm Methanol–Wasser (3 zu 1) umkrystallisiert. Ausbeute 2,1 g (etwa 24 Proc. d. Th.). Nadeln vom Schmelzp. 128,5 bis 129° (korr.). Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

4,747 mg Subst.: 8,570 mg CO_2, 2,222 mg H_2O. — 4,725 mg Subst.: 1,643 mg Benzidinsulfat, 0,0833 g Subst.: 6,20 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Acetylbestimmung nach Freudenberg-Bredereck[3]).

$C_{32}H_{40}O_{21}S$ (792,7)	Ber.	C 48,48	H 5,09	S 4,04	Acetyl 32,6
	Gef.	„ 49,24	„ 5,24	„ 3,95	„ 32,0.

$[\alpha]_D^{18} = -1{,}83° \times 3{,}540/0{,}0546 \times 1 \times 1{,}473 = -80{,}4°$ (in Chloroform).

Durch Acetylieren in Pyridin mit Essigsäureanhydrid wird auch das letzte freie Hydroxyl acetyliert zur *Heptacetyl*verbindung des Bisglucosids[4], Schmelzp. 186° (korr.).

$[\alpha]_D^{18} = -74{,}9°$ (in Chloroform), 36 Proc. Acetyl[4].

4. *Protocatechualdehyd(1)-β-d-glucosid(4)-[2-acetyl-3-mesyl-β-d-glucosid](3).*

3 g der Hexacetyl-verbindung(3) werden in 10 ccm Chloroform mit 15 ccm etwa 1-proc. Natriummethylat-lösung bei −20° (90 Minuten) entacetyliert. Der nach Zusatz von Essigsäure durch Eindampfen erhaltene Rückstand konnte im Kühlschrank aus 8 ccm Wasser krystallin erhalten und durch weiteres Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt werden. Ausbeute 1,5 g d. i. etwa 60 Proc. d. Th. Das Bisglucosid schmilzt bei 89° (korr.). Es ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton und Dioxan, mäßig löslich in kaltem Wasser,

---

[1] B. Helferich u. Mitarb., A. 518, 214 (1935).

[2] B. Helferich, H. Dressler u. R. Griebel, J. prakt. Ch. N.F. 153, 294 (1939).

[3] Z. Ang. 45, 241 (1932).

[4] Diss. R. Griebel, Leipzig 1939.

schwer bis unlöslich in den anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Fehlingsche Lösung wird beim Kochen langsam reduziert. Eine Abspaltung des letzten Acetyls ohne sonstige Änderungen im Molekül gelang nicht.

Die lufttrockne Substanz enthält 4 Krystallwasser. 0,0988 g Substanz verloren bei 20° und 2 mm über P_2O_5 0,0108 g.

Ber. (für $4H_2O$) 11,0 Proc., Gef. 10,9 Proc.

Analyse und Drehung wurde mit der wasserhaltigen Substanz durchgeführt; die Acetylbestimmung mit der wasserfreien.

5,061 mg Subst.: 7,480 mg CO_2, 2,570 mg H_2O. — 12,770 mg Subst.: 4,630 mg $BaSO_4$, 0,0881 g Subst.: 1,47 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

$C_{22}H_{30}O_{16}S \cdot 4H_2O$ (654,6)	Ber.	C 40,46	H 5,83	S 4,90	Acetyl 7,38
	Gef.	„ 40,42	„ 5,68	„ 4,98	„ 7,18.

$[\alpha]_D^{19} = -0{,}77 \times 2{,}055/0{,}0216 \times 1 \times 1{,}003 = -73{,}1°$ (in Wasser).

5. [*Acetyl(3)-protocatechualdehyd*]-*tetracetyl-β-d-galaktosid(4)*.

Eine Mischung von 13,5 g 3-Acetyl-protocatechualdehyd[1]) (2,3 Mol.), 12,3 g Acetobromgalaktose (1 Mol.) gelöst in 100 ccm Aceton und 1,5 g Natriumhydroxyd (1,2 Mol.) in 50 ccm Wasser wird 5 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Aufarbeitung wie bei 1. Der zurückbleibende Sirup wird mit 30 ccm gewöhnlichem Alkohol aufgenommen und nach Klären mit Tierkohle portionsweise mit im ganzen 40 ccm Wasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt. Es krystallisieren 5 g (etwa 33 Proc. d. Th.) der Substanz aus. Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisieren (ebenso aus Alkohol mit Wasser) 141,5—142,5°.

4,948 mg Subst.: 9,892 mg CO_2, 2,32 mg H_2O.

$C_{23}H_{26}O_{13}$ (510,2) Ber. C 54,1 H 5,1 Gef. C 54,5 H 5,3.

$[\alpha]_D^{21} = -0{,}19° \times 4{,}660/0{,}1018 \times 2 \times 1{,}471 = -2{,}96°$ (in Chloroform).

6. *Protocatechualdehyd(1)-β-d-galaktosid(4)*.

Eine Lösung von 13 g der Acetylverbindung in 100 ccm Methanol wird unter Stickstoff mit 400 ccm n-Natronlauge vermischt, 1 Stunde bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach Zusatz der genau äquivalenten Menge n-Schwefelsäure wird i.V. bis zur Trockne eingedampft. Der getrocknete Rückstand liefert durch mehrfaches Ausziehen mit absolutem

[1]) E. Pacsu u. L. v. Vargha, B. 59 2818 (1926).

Alkohol, Eindampfen der vereinigten Filtrate und Umkrystallisieren des Rückstandes aus 20 ccm Wasser schöne Nadeln des Galaktosids. Dies ist in Äthanol und Methanol mäßig löslich; Eisenchlorid gibt eine violette Farbe. Die Ausbeute beträgt 4,1 g (etwa 58 Proc. d. Th.). Die Substanz schmilzt bei 178,5° (korr.).

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}98° \times 2{,}989/0{,}0415 \times 2 \times 1{,}003 = -71{,}4°$ (in Wasser).

$[\alpha]^{19} = -2{,}52° \times 3{,}120/0{,}0322 \times 2 = -122°$ (0,5 n-Natronlauge).

4,544 mg Subst.: 8,634 mg CO_2, 2,202 mg H_2O.

$C_{13}H_{16}O_8$ (300,3) Ber. C 51,98 H 5,37 Gef. C 51,90 H 5,30.

7. *Octacetyl-protocatechualdehyd-bis-β-d-galaktosid.*

a) 28 g Protocatechualdehyd (2,6 Mol.) werden in einer Lösung von 4,3 g Natriumhydroxyd (1,4 Mol.) in 90 ccm Wasser aufgelöst, eine Lösung von 31,5 g Acetobromgalaktose in 60 ccm Aceton hinzugefügt und nach 6-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur in 1,5 Liter Eiswasser eingerührt. Der dabei ausfallende Sirup wird nach dem Absitzen durch Dekantieren möglichst vollständig von der darüber stehenden wäßrigen Lösung befreit und durch Übergießen mit 200 ccm heißem Wasser und 3-minutenlanges Durchleiten von Wasserdampf durch diese Emulsion gereinigt. Nach dem Abkühlen und Abgießen des Wassers stellt die Substanz einen schwach gelben Sirup dar (etwa 23 g), der Fehlingsche Lösung nur schwach reduziert und in Natronlauge löslich ist. In der Hauptsache besteht er aus Protocatechualdehyd-(1)-tetracetyl-β-d-galaktosid (4), da er bei der Entacetylierung in das betreffende Galaktosid (vgl. Nr. 6.) übergeht.

b) Zu einer Lösung von 17 g dieses Sirups (1,25 Mol.) und von 12 g Acetobromgalaktose in 90 ccm Aceton werden 1,4 g Natriumhydroxyd (1,2 Mol.), gelöst in 45 ccm Wasser, zugegeben. Die homogene Mischung bleibt 20 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen. Aufarbeitung wie bei 1. Der zurückbleibende Sirup wird in 100 ccm Methanol aufgenommen und diese Lösung mit Kohle geklärt. Es krystallisieren allmählich 12 g (etwa 51 Proc. d. Th.) des Octacetyl-bis-galaktosids aus. Die Substanz schmilzt nach mehrfachem Umkrystallisieren bei 149,5° (korr.) und zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

$[\alpha]_D^{19} = -1{,}19° \times 5{,}274/0{,}0568 \times 2 \times 1{,}483 = -37{,}3°$ (Chloroform).

3,578 mg Subst.: 7,007 mg CO_2, 1,768 mg H_2O.

$C_{33}H_{42}O_{21}$ (798,7) Ber. C 52.64 H 5,30
Gef. „ 53,53 „ 5,53.

8. Protocatechualdehyd-bis-β-d-galaktosid.

10 g Octacetylverbindung werden in 80 ccm absolutem Methanol mit 1,5 ccm Natriummethylatlösung (etwa $^n/_{10}$) durch kurzes Kochen entacetyliert. Der dabei schon in der Hitze sich ausscheidende schwach gelbe Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt, in 15 ccm Wasser gelöst und die mit Tierkohle geklärte Lösung mit absolutem Alkohol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es krystallisiert (am besten beim Animpfen) das Bis-galaktosid in Nadelbüscheln aus. Ausbeute nach 5-maligem Umkrystallisieren 3,5 g (etwa 61 Proc. d. Th.).

Die Substanz schmilzt bei 239—241° (korr.). Sie ist leicht löslich in Wasser, sehr schwer in Methanol und Äthanol. Fehlingsche Lösung wird in der Hitze langsam reduziert.

$[\alpha]_D^{19} = -1{,}34° \times 3{,}110/0{,}0234 \times 2 \times 1{,}003 = -85{,}6°$ (Wasser).

4,393 mg Subst.: 8,002 mg CO_2, 2,258 mg H_2O.

$C_{19}H_{28}O_{13}$ (462,4)	Ber.	C 49,35	H 5,67
	Gef.	„ 49,68	„ 5,75.

9. Protocatechualdehyd (1)-tetracetyl-β-d-galaktosid (4)-triacetyl-6-mesyl-β-d-glucosid (3).

28 g sirupöses Protocatechualdehyd (1)-tetracetyl-β-d-galaktosid (4) (vgl. Nr. 7 a) (1,5 Mol.) werden in 40 ccm Aceton gelöst, 2,1 g Natriumhydroxyd (1,3 Mol.) in 60 ccm Wasser zugegeben und mit 18 g Acetobrom-6-mesylglucose in 70 ccm Aceton vermischt. Da die anfangs klare Lösung sich nach einiger Zeit entmischt, wird 15 Stunden lang auf der Maschine geschüttelt, das Aceton i. V. verjagt, der Rückstand in 100 ccm Benzol aufgenommen, dieses mehrfach mit 2 n-Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und das Benzol i. V. abdestilliert. Der zurückbleibende Sirup wird in 50 ccm Alkohol gelöst. Nach dem Abkühlen krystallisiert die Verbindung — 15,5 g, d. i. etwa 61 Proc. d. Th. — langsam, am besten beim Animpfen aus. Die reine Substanz schmilzt bei 187,5—188° (korr.).

$[\alpha]_D^{21} = -0{,}66° \times 4{,}045/0{,}0416 \times 1{,}481 \times 1 = -43{,}4°$ (Chloroform).

5,073 mg Subst.: 9,015 mg CO_2, 2,310 mg H_2O. — 12,886 mg Subst.: 4,000 mg $BaSO_4$.

$C_{34}H_{42}O_{22}S$ (834,66)	Ber.	C 48,93	H 5,07	S 3,84
	Gef.	„ 48,47	„ 5,09	„ 4,26.

Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

10. Protocatechualdehyd (1)-3-d-galaktosid (4)-6-mesyl-β-d-glucosid (3).

4 g der Acetylverbindung (vgl. Nr. 9) werden in 20 ccm absolutem Chloroform mit 25 ccm Natriummethylatlösung (etwa 1-proc.) in der Kälte entacetyliert. Der Rückstand nach Eindampfen der Flüssigkeit wird mit etwa 200 ccm kochendem Methanol extrahiert, die Lösung i. V. zur Trockne verdampft, der hierbei bleibende Rückstand in etwa 15 ccm Wasser gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit absolutem Alkohol versetzt. Es krystallisiert dann das freie Bis-glycosid in farblosen Nadeln aus. Ausbeute 2,2 g (etwa 82 Proc. d. Th.). Schmelzp. 146—148° (korr.).

Die lufttrocknen Krystalle verlieren bei 20° und 2 mm Druck über Phosphorpentoxyd 1 Mol. Krystallwasser, 0,1629 g Subst.: 0,0053 g Trockenverlust. Berechnet für 1 H_2O 3,22 Proc., gefunden 3,08.

Zur Analyse und Drehung wurde die getrocknete Substanz verwandt.

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}31° \times 2{,}025/0{,}0267 \times 1{,}003 \times 1 = -99{,}2°$ (Wasser).

4,842 mg Subst.: 7,918 mg CO_2, 2,278 mg H_2O. — 3,775 mg Subst.: 2,020 mg Benzidinsulfat.

$C_{20}H_{28}O_{15}S$ (540,48)	Ber.	C 44,45	H 5,22	S 5,93
	Gef.	„ 44,60	„ 5,26	„ 6,08.

11. Phenol-heptacetyl-β-d-lactosid.

Eine Lösung von 9,5 g Phenol (3,3 Mol.), 3,2 g Kaliumhydroxyd (1,9 Mol.) in 40 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 21 g Acetobromlactose in 60 ccm Aceton vermischt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Nr. 9. Der nach Verdampfen des Benzols verbleibende Rückstand liefert beim Umkrystallisieren aus etwa 200 ccm gewöhnlichem Alkohol 8 g (d.i. 30 Proc. d. Th.) der krystallinen Substanz. Schmelzpunkt der reinen Substanz 161,5° (korr.). Die Substanz ist in Methanol und Äthanol ziemlich leicht löslich, sie zeigt im übrigen die Löslichkeit der Acetylzucker.

$[\alpha]_D^{20} = -0{,}95° \times 4{,}498/0{,}0624 \times 2 \times 1{,}479 = -23{,}2°$ (Chloroform).

4,868 mg Subst.: 9,684 mg CO_2, 2,477 mg H_2O.

$C_{32}H_{40}O_{18}$ (712,3)	Ber.	C 53,91	H 5,66	Gef. C 54,24	H 5,69.

12. Phenol-β-d-lactosid.

6,5 g der Acetylverbindung (Nr. 11) werden in 32 ccm absolutem Methanol mit 1,5 ccm Natriummethylatlösung (etwa $^n/_{10}$) durch Kochen entacetyliert. Dabei fällt ein Nieder-

schlag, der nach dem Erkalten der Mischung abfiltriert und aus 30 ccm 96-proc. Eisessig umkrystallisiert wird. Ausbeute 2,8 g, d. i. etwa 73 Proc. d. Th. Schmelzpunkt der reinen Substanz 190,5—191,5° (korr.). Die Substanz läßt sich auch aus heißem Methanol umkrystallisieren. Sie ist in Wasser leicht, in Methanol und Äthanol schwer löslich.

$[\alpha]_D^{19} = -0{,}91° \times 2{,}974/0{,}0374 \times 2 \times 1{,}003 = -36{,}3°$ (Wasser).

4,550 mg Subst.: 8,652 mg CO_2, 2,512 mg H_2O.

$C_{18}H_{26}O_{11}$ (418,2) Ber. C 51,65 H 6,27 Gef. C 51,86 H 6,18.

13. Protocatechualdehyd (1)-heptacetyl-β-d-lactosid (4).

Eine Lösung von 4,8 g Protocatechualdehyd (3,5 Mol.) und 0,92 g Natriumhydroxyd (2,9 Mol.) in 13 ccm Wasser werden mit einer Lösung von 7,1 g Acetobromlactose in 17 ccm Aceton vermischt, 6 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann in etwa 1 Liter Eiswasser eingegossen. Der dabei ausfallende Niederschlag wird nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und nach dem Trocknen aus etwa 300 ccm gewöhnlichem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 3,6 g (47 Proc. d. Th.). Schmelzpunkt 203—207° (unter Zersetz.). Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Chloroform und heißem Methanol, mäßig löslich in heißem Alkohol und in Benzol. Sie löst sich in Natronlauge.

$[\alpha]_D^{24} = -1{,}78° \times 4{,}649/0{,}0948 \times 2 \times 1{,}468 = -29{,}8°$ (Chloroform).

5,021 mg Subst.: 9,663 mg CO_2, 2,310 mg H_2O.

$C_{33}H_{40}O_{20}$ (756,64) Ber. C 52,36 H 5,33 Gef. C 52,49 H 5,15.

14. Protocatechualdehyd(1)-β-d-lactosid (4).

4 g Heptacetylverbindung (Nr. 13) werden unter Stickstoff in 250 ccm n-Natronlauge aufgelöst und 50 Minuten bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Nr. 6. Der erhaltene Rückstand wird durch Umkrystallisieren aus 150 ccm gewöhnlichem Alkohol gereinigt. Ausbeute 1,5 g (62 Proc. d. Th.). Schmelzp. 215—220° unter Zersetzung.

Die Substanz ist in Wasser und heißem Methanol leicht, in heißem Äthanol nur mäßig löslich. Mit Eisenchlorid gibt sie eine violette Färbung.

$[\alpha]_D^{21} = -1{,}32° \times 3{,}011/0{,}0320 \times 2 \times 1{,}002 = -62{,}0°$ (Wasser),

$[\alpha]_D^{22} = -1{,}88° \times 3{,}180/0{,}0285 \times 2 = -105°$ (0,5 n-Natronlauge).

4,294 mg Subst.: 7,890 mg CO_2, 2,277 mg H_2O,

$C_{19}H_{26}O_{13}$ (462,39) Ber. C 49,4 H 5,64 Gef. C 50,11 H 5,91.

Um die Stellung des Lactoserestes — 3 oder 4 — zu beweisen, wurde das Heptacetyllactosid (siehe Nr. 13) mit Diazomethan bzw. mit Dimethylsulfat methyliert. Die so entstehende krystallisierte Verbindung zeigt die Zusammensetzung und die Drehung des unten beschriebenen Vanillin-heptacetyl-β-d-lactosids. Im Schmelzpunkt sind kleine Differenzen, die aber wahrscheinlich auf Dimorphie beruhen. Denn die Entacetylierung führt eindeutig zum (weiter unten beschriebenen) Vanillin-β-d-lactosid.

15. Vanillin-heptacetyl-β-d-lactosid.

Eine Lösung von 15 g Vanillin (2,5 Mol.), 5,4 g Kaliumhydroxyd (2,4 Mol.) in 40 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 23,5 g Acetobromlactose in 90 ccm Aceton vermischt, 7 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Nr. 11. Der Rückstand wird aus 100 ccm gewöhnlichem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 15 g (fast 60 Proc. d. Th.). Schmelzp. 143,5—145° (korr.).

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}14° \times 4{,}469/0{,}0441 \times 2 \times 1{,}482 = -38{,}9°$ (Chloroform).

4,881 mg Subst.: 9,558 mg CO_2, 2,374 mg H_2O.

$C_{34}H_{42}O_{20}$ (770,67) Ber. C 52,98 H 5,44 Gef. C 53,41 H 5,44.

16. Vanillin-β-d-lactosid.

1 g der Acetylverbindung (Nr. 15) wird in 10 ccm absolutem Methanol mit 0,5 ccm $^n/_{10}$-Natriummethylatlösung durch kurzes Kochen entacetyliert. Der dabei entstehende weiße Niederschlag wird nach dem Erkalten abgesaugt und mehrmals aus 10 ccm Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,5 g (73 Proc. d. Th.) Schmelzp. 228° (Zers.). Das Lactosid ist schwer löslich in kaltem Wasser, so gut wie unlöslich in Methanol und Alkohol. Es krystallisiert in mikroskopisch kleinen Schuppen.

$[\alpha]_D^{20} = -0{,}39° \times 6{,}147/0{,}0225 \times 2 \times 1{,}002 = -53{,}2°$ (Wasser).

4,289 mg Subst.: 7,818 mg CO_2, 2,286 mg H_2O.

$C_{20}H_{28}O_{18}$ (476,42) Ber. C 50,42 H 5,88 Gef. C 49,71 H 5,96.

17. Protocatechu-aldehyd (1)-heptacetyl-β-d-lactosid (4)-tetracetyl-β-d-glucosid (3).

29,4 g (1,3 Mol.) Protocatechualdehyd (1)-heptacetyl-β-d-lactosid (4) (Nr. 13) werden zusammen mit 12,3 g Acetobromglucose in 60 ccm

Aceton gelöst und mit einer Lösung von 1,44 g NaOH (1,2 Mol.) in 60 ccm Wasser vermischt. Aufarbeitung, nach 15-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur, wie bei Nr. 9. Der erhaltene Sirup wird mit so wenig Alkohol aufgenommen, daß sich bei etwa 20° noch keine Trübung zeigt. Bei 0° scheidet sich dann nach längerem Stehen ein fester aber nicht krystalliner Niederschlag ab. Mehrmalige Wiederholung dieser Reinigung führt zu 10 g (etwa 30 Proc. d. Th.) einer weißen Substanz vom Erweichungspunkt 112—114° und der Drehung

$$[\alpha]_{19}^{D} = -1{,}13 \times 3{,}657/0{,}0505 \times 1{,}477 \times 1 = -55{,}4^{\circ} \text{ (Chloroform)}.$$

18. Protocatechualdehyd (1)-β-d-lactosid (4)-β-d-glucosid (3).

Beim Entacetylieren von 4 g der Acetylverbindung (Nr. 17) durch Kochen in 25 ccm absolutem Methanol mit 1 ccm $^{n}/_{10}$-Natriummethylat scheidet sich das freie Bisglycosid krystallin ab. Die nach dem Aufbewahren bei 0° abgesaugte Substanz liefert, aus 150 ccm Eisessig umkrystallisiert, 1,5 g (65 Proc. d. Th.) reine Substanz, die auch aus wenig Wasser durch Zusatz von absolutem Alkohol umkrystallisiert werden kann. Schmelzpt. 235—237° (korr.).

Die Substanz krystallisiert mit einem Mol Krystallwasser. Die getrocknete Substanz ist hykroskopisch.

1,4532 g Subst.: 0,0390 g Trockenverlust.

Ber. für ein H_2O 2,80 Gef. 2,69.

Zur Analyse und Drehung wurde die getrocknete Substanz verwandt.

$$[\alpha]_{D}^{20} = -1{,}37^{\circ} \times 3{,}282/0{,}0275 \times 2 \times 1{,}003 = -81{,}7^{\circ} \text{ (Wasser)}.$$

4,656 mg Subst.: 8,189 mg CO_2, 2,435 mg H_2O.

$C_{25}H_{36}O_{18}$ (624,53) Ber. C 48,07 H 5,82 Gef. C 47,97 H 5,85.

19. Protocatechualdehyd-bis-(heptacetyl-β-d-lactosid).

Zu einer Lösung von 17,6 g Protocatechualdehyd-heptacetyllactosid (Nr. 13, 1,25 Mol.) und 13 g Acetobromlactose in 80 ccm Aceton werden 0,89 g NaOH gelöst in 35 ccm Wasser zugegeben. Nach 20-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird mit 300 ccm Benzol wie bei Nr. 9 aufgearbeitet. Der erhaltene Sirup liefert beim Lösen in Alkohol, so wenig, daß bei etwa 18° die Lösung gerade klar ist, und Abkühlen auf 0° die Substanz in fester, filtrierbarer Form in einer Ausbeute von 7 g, d. i. 28 Proc. d. Th. Erweichungspunkt 126—129°,

unscharf. Die auf die gleiche Weise wie oben gereinigte Substanz zeigt befriedigende Analysenzahlen.

3,348 mg Subst.: 6,284 mg CO_2, 1,720 mg H_2O.

$C_{59}H_{74}O_{37}$ (1374,6) Ber. C 51,55 H 5,43 Gef. 51,19 H 5,75.

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}00 \times 5{,}228/0{,}0335 \times 2 \times 1{,}475 = -52{,}9^\circ$ (Chloroform).

20. Protocatechualdehyd-bis-(β-d-lactosid).

Beim Entacetylieren von 5 g der Acetylverbindung (Nr. 19) durch Kochen in 25 ccm absolutem Methanol mit 1 ccm $^n/_{10}$-Natriummethylat fällt das freie Bis-lactosid krystallin aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig (Ausbeute 2,1 g, etwa 65 Proc. d. Th.) schmilzt es gegen 200° (Zers.).

Die über Calciumchlorid und Ätzkali getrocknete Substanz ist hygroskopisch. Sie ist in Wasser leicht, in Methanol und Äthanol sehr schwer, in allen übrigen üblichen Lösungsmitteln so gut wie nicht löslich.

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}62 \times 3{,}186/0{,}0428 \times 2 \times 1{,}003 = -60{,}1^\circ$ (Wasser).

4,512 mg Subst.: 7,841 mg CO_2, 2,367 mg H_2O.

$C_{31}H_{46}O_{23}$ (786,6) Ber. C 47,33 H 5,89 Gef. C 47,40 H 5,87.

Die Spaltungen mit Süßmandel-emulsin und Luzerne-emulsin sind in der üblichen Weise polarimetrisch durchgeführt unter Bedingungen, daß vergleichbare Zahlen für die „Wertigkeiten" angegeben werden können. Wegen experimenteller Einzelheiten dieser Spaltungen sei auf die Dissertation R. Griebel, Leipzig 1939, verwiesen.

Über Indigofarbstoffe der *cis*-Reihe[1]);

von *Rudolf Pummerer* und *Hans Fiesselmann*.

(Mitbearbeitet von Dr. Otto Müller.)

Mit 1 Figur im Text.

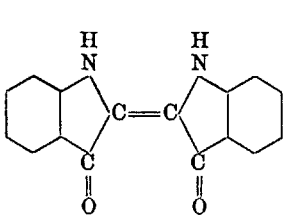
[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingelaufen am 20. März 1940.)

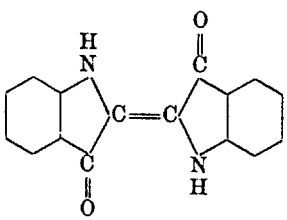
I. Einleitung.

Jeder Organiker kennt die Bedeutung, die das Strukturproblem des Indigos als eines der ersten seiner Art für die Entwicklung der organischen Strukturlehre gehabt hat. Der Feinbau des Indigomoleküls, die Absättigung oder Nichtabsättigung der Kraftfelder bzw. Elektronen, welche zur Hervorbringung der tiefen Farbe führt, ist noch heute Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion und Forschung.

Noch im Bereich der Strukturchemie, aber auch herübergreifend in den Feinbau ist die Frage, ob dem Indigo die *cis*- oder *trans*-Form der Baeyerschen Formel zukommt.



cis-Form

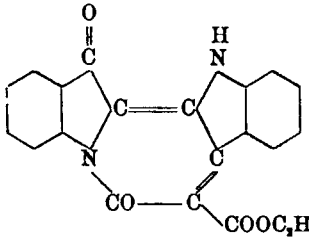


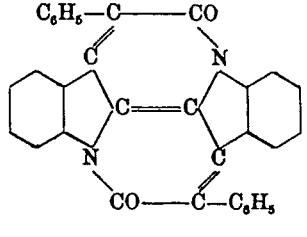
trans-Form

Wie bei dem Heer der Azofarbstoffe ist auch bei den vielen bekannten Indigo-, Thioindigo- usw. Farbstoffen jeweils nur *eine* Form bekannt, die also offenbar die überwiegend beständige und daher vielfach als *trans*-Form aufgefaßt worden

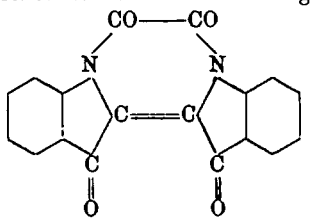
[1]) Dissertation Erlangen, eingereicht am 21. II. 1936. Vorgetragen in Darmstadt auf der Tagung südwestdeutscher Chemiedozenten, Ref. Z. Ang. 49, 327 (1936).

ist. Th. Posner[1]) ist es gelungen Abkömmlinge der *trans*-Form des Indigos in Form von Kondensationsprodukten mit Malonester und Phenylessigester sicherzustellen, deren letzteres von der *Ciba* erfunden und als Pigmentfarbstoff in den Handel gebracht worden ist. Aus der Existenz dieser *trans*-Derivate folgt, daß beim Indigo selbst mindestens ein Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Form bestehen muß, wenn nicht überhaupt nur die letztere vorhanden ist.





Ähnliche Abkömmlinge der *cis*-Form schienen im Indigogelb der Ciba vorzuliegen[2]), doch konnte Posner hier umgekehrt zeigen, daß unter komplizierter Umlagerung ein Anthrachinonderivat gebildet worden ist. Mit großer Wahrscheinlichkeit liegt dagegen in dem



Oxalylindigo

gelben N,N-Oxalylindigo Friedländers[3]) ein *cis*-Derivat des Indigos vor, in dem allerdings die typischen Farbstoffeigenschaften durch die Acylierung wie beim roten Diacetyl-indigo verschwunden sind. Auch das grüne Acetat des Indigo-azins von Madelung und Wilhelmi[4])

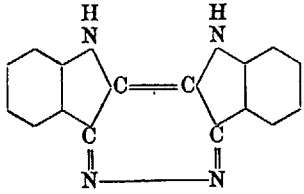
[1]) B. 56, 31 (1923); 57, 1313 (1924).

[2]) Engi, Z. Ang. 27, 144 (1913); vgl. auch Th. Posner u. R. Hofmeister, B. 59, 1827 (1926).

[3]) Friedländer u. Sandner, B. 57, 648 (1924); vgl. auch van Alphen, B. 72, 525 (1939).

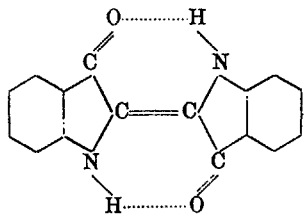
[4]) B. 57, 234 (1924). Die Verbindung ist nur in Form des Monacetats von grünem Oberflächenglanz dargestellt. Ihre Lösungen sind rot bis rot-violett. Ammoniak färbt die Lösung blau bis blau-grün, die freie Base ist sehr unbeständig.

ist wie der Oxalylindigo nicht näher untersucht und kein typischer Indigofarbstoff, wenn es auch den *cis*-Derivaten zuzuzählen ist.



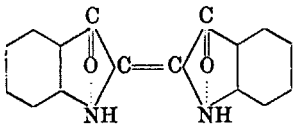
Soviel ist über Derivate der *cis*- und *trans*-Form bekannt. Die röntgenographische Untersuchung des Indigos selbst wird von Reis und und Schneider[1]) im Sinne der *trans*-Form gedeutet, da sie zentrische Symmetrie ergeben hat.

Auch viele Hypothesen über den Feinbau des Indigos gehen von der Annahme der *trans*-Configuration aus, so z. B. die Formeln von Scholl[2]) und von Madelung[3]), die eine „Nebenvalenzbeziehung" zwischen der Carbonylgruppe und der dazu in der *trans*-Form nachbarständigen Iminogruppe annehmen, die einmal durch das Kraftfeld des Wasserstoffs, das andere Mal durch das des Stickstoffs bewerkstelligt werden soll.

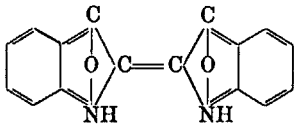


nach Scholl

Zur Annahme solcher Beziehungen ist aber die *trans*-Form nicht unbedingt Voraussetzung, wie die aus spektralanalytischen Gründen aufgestellte Formel von Lifschitz und Lourié zeigt[4]).



Lifschitz u. Lourié



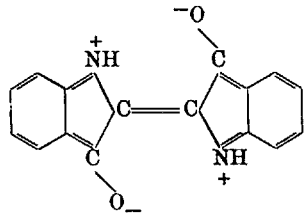
Claasz

Die erste polare, betainartige Formel des Indigos stammt von Claasz[5]), womit ein vollkommen neues Moment in die Diskussion

[1]) Z. Kr. 68, 543 (1928). [2]) B. 57, 237 Anm. (1924).
[3]) B. 57, 237 (1924); Z. Ang. 34, 487 (1921).
[4]) B. 50, 897 (1917).
[5]) B. 45, 1015 (1912); 49, 2079 (1916).

hereingeworfen wurde. Die ursprüngliche Annahme eines Betainrings im Sinne der Strukturlehre kann heute nicht mehr als wesentlich gelten, nachdem sich P. Pfeiffers Ansichten über die polare Natur der Betaine als Zwitterionen durchgesetzt haben, wohl dagegen die Annahme zweier o-chinoider Benzolkerne. Sie scheint uns mit der doch beträchtlichen Echtheit des Indigos, mit seiner geringen Reaktionsfähigkeit gegenüber Anilin unter anderem nur schwer vereinbar zu sein, obwohl man ja von den Triarylcarbeniumsalzen wie von anderen Reihen her weiß, daß das Vorhandensein von Ladungen unter Umständen den Benzolkern gegen Substitution schützen kann.

Die Betainhypothese in Anwendung auf die *trans*-Form ist in neuester Zeit von R. Kuhn[1]) wieder aufgegriffen worden, der im Indigo „einen zentrisch-symmetrisch gebauten Quadrupol" zu sehen glaubte.



R. Kuhn

Bekanntlich ist der *Indigodampf* rot, die Krystalle und die Lösungen in den meisten dipolhaltigen Lösungsmitteln wie Phenol, Anilin u. a. sind blau; Chloroform löst rötlich-blau. R. Kuhn wies darauf hin, daß Indigo in heißem Paraffinöl oder Dekalin wie im Dampfzustand *rote* Farbe zeigt. Kuhn kommt zu dem Schluß, daß die rote Farbe der Diketonformel entspreche, die blaue aber der *trans*-Form mit dem Quadrupol, die wegen ihres polaren Charakters auch Neigung zur Assoziation zeige. Solche war z. B. in p-Toluidin festgestellt, wo das doppelte Molekulargewicht gefunden worden war. Kuhn folgert hieraus, daß sich der Indigo nicht durch eine einzige Formel erklären lasse. Absorptionsspektren der roten Lösungen waren bei Durchführung unserer Arbeiten 1934/35 nicht bekannt.

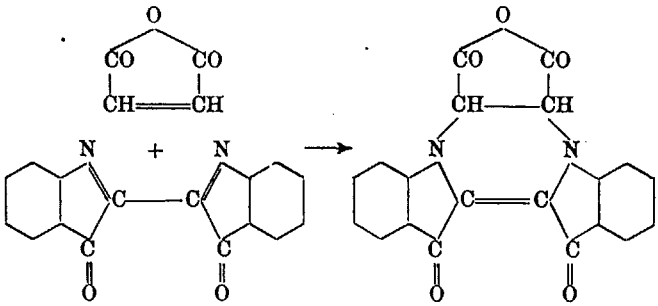
Die Anwendung des Mesomerieprinzips als Farbursache des Indigos (Arndt-Eistert 1938) wird später besprochen.

II. Die neuen N,N-Styrolindigofarbstoffe der *cis*-Reihe.

Da die Annahme der *trans*-Configuration des Indigos für manche der neuesten Indigoformeln eine Voraussetzung darstellt, schien es uns erwünscht, Indigofarbstoffe der *cis*-Reihe kennenzulernen. Zu diesem Zwecke gingen wir vom

[1]) Naturwiss. **20**, 618 (1932).

Dehydroindigo L. Kalbs[1]) aus und hofften daraus — etwa durch Anlagerung von Maleinsäureanhydrid nach Art der Diensynthese — das Anhydrid der N,N-Äthylenindigodicarbonsäure und eventuell weiter den Äthylenindigo selbst zu bekommen gemäß folgender Formulierung:



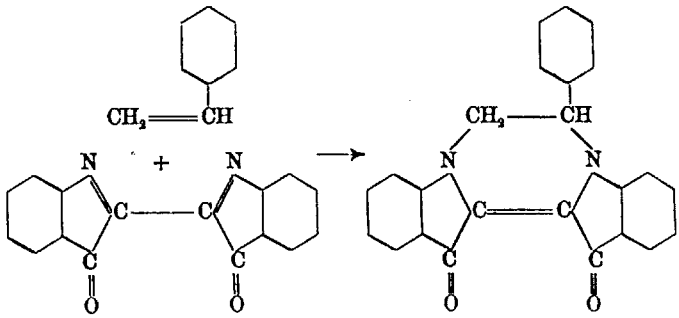
Nach dem Prinzip der freien Drehbarkeit um die einfache mittlere Bindung im Dehydroindigo war die Reaktionsmöglichkeit in *cis*-Stellung der beiden Stickstoffatome hier zu erwarten. Trotzdem ist es uns bisher nicht gelungen in Gegenwart von Lösungsmitteln oder in geschmolzenem Maleinsäureanhydrid (Schmelzp. 53°) dessen Anlagerung an Dehydroindigo als Diensynthese durchzuführen. Auch der Ersatz des Maleinsäureanhydrids durch besonders anlagerungsfreudige Komponenten wie Crotonaldehyd, Acrylsäurenitril, Cyclopentadien, Dimethylfulven, Isobutylen hatte bisher keinen Erfolg.

Erst bei der Verwendung von Styrol zeigte sich schon beim kalten Stehen mit Dehydroindigo eine Violettfärbung und beim Erwärmen auf dem Wasserbad entstand rasch und in guter Ausbeute der in violetten Nadeln krystallisierende *N,N-Styrolindigo*, indem im Sinne der obigen Betrachtung das Styrol mit seiner Doppelbindung an die 1,4-ständigen N-Atome des Dehydroindigos herantritt unter Bildung eines neuen Sechsrings.

Es handelt sich also um einen der Diensynthese von Diels und Alder analogen Vorgang, bei dem aber die

[1]) B. 42, 3642, 3653 (1909); 44, 1455 (1911); 45, 2136, 2150 (1912).

typische Dienkomponente Maleinsäureanhydrid wie das Dien selbst durch zwei bisher in diesem Zusammenhang nicht verwendete Verbindungen ersetzt wird. Es lag dann auch nahe das Styrol zur normalen Diensynthese mit gewöhnlichen Dienen heranzuziehen, was wir aber unterlassen haben, um nicht in das Gebiet der eigentlichen Diensynthese einzugreifen. Inzwischen ist darüber eine Arbeit von Alder und Rickert[1]) erschienen.



N,N-Styrolindigo

Unsere Anlagerungsreaktion muß zu einem Indigo der *cis*-Configuration führen und ist bei *trans*-Lage der Stickstoffatome unmöglich, wie wir uns durch Versuche an geeigneten Modellen mit entsprechenden Atomabständen überzeugen konnten.

Weiter erwiesen sich noch das *Anethol*, *Isoeugenolmethyläther*, *Safrol* und *Isosafrol* derselben Reaktion zugänglich. Die drei letzteren Anlagerungsprodukte wurden von Herrn Dr. Otto Müller gewonnen, nachdem er vorher eine Anzahl der oben genannten negativen Versuche mit Acrylsäurenitril usw. durchgeführt hatte.

Für die Überlassung der verschiedensten Ausgangsmaterialien sprechen wir auch hier den *Werken Höchst* und *Leverkusen* der *I. G. Farbenindustrie* unseren aufrichtigsten Dank aus.

Die Reaktionsfähigkeit des Safrols, *dessen Doppelbindung nicht in Nachbarschaft zum Benzolkern steht*, ist besonders bemerkenswert, da es bisher außer dem Styrol

[1]) B. 71, 179 (1938).

und dessen Alkoxyderivaten die einzig einfach ungesättigte Verbindung ist, die unsere Reaktion zeigt. Dimethylbutadien gibt ein samtschwarzes Krystallpulver, das mit tiefblauer Farbe löslich, aber noch nicht untersucht ist.

Tetrachlor- und Tetrabrom-dehydroindigo reagieren mit Styrol usw. im wesentlichen unter Bildung von Tetrahalogen-indigo, worauf uns Herr Dr. Otto Bayer (Leverkusen) freundlich aufmerksam machte. Diese Reaktion wird noch weiter verfolgt.

N,N-Styrolindigo krystallisiert in violetten Nadeln vom Schmelzp. 228—229°. Längeres Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln verträgt der Farbstoff nicht, der überhaupt wesentlich unbeständiger als Indigo ist, besonders gegenüber Oxydationsmitteln. Auch die aus der gelben Küpe erzielbare violette Baumwollfärbung besitzt nur geringe Echtheit.

Der Konstitutionsbeweis des Farbstoffs durch oxydativen Abbau wie durch alkalische Aufspaltung zum Styrolindigogelb soll erst weiter unten besprochen werden. Hier wollen wir zunächst im Anschluß an die in der Einleitung aufgezeigten Probleme die Beziehungen zwischen Konstitution und Farbe erörtern.

III. Beziehungen zwischen Konstitution und Farbe.

Zunächst zeigt sich, daß der Ringschluß mittels der Äthylenbrücke an den beiden Stickstoffatomen die Farbe gegenüber dem Indigo und erst recht gegenüber dem N,N-Diäthylindigo meistens etwas aufhellt, also die Absorption nach kürzeren Wellen verschiebt. Der Unterschied ist aber im großen und ganzen unwesentlich, bemerkenswert ist die tiefere Farbe des Safrolindigos bei dem die Phenyl-Gruppe des Safrols durch eine CH_2-Gruppe von dem neuentstandenen Sechsring getrennt ist. Nur der Safrolindigo (Formel vgl. unten) ist so tief gefärbt wie der N,N-Diäthylindigo, obwohl auch die anderen Styrolindigos N,N-Derivate sind, zu denen auch der Isosafrol-indigo gehört. Wegen dieses Einflusses der neu eingetretenen externen Phenylgruppe ist es nicht möglich die reine Wirkung der *cis*-Stellung der Hauptchromophore zu erkennen. Der Einfluß von *cis*- und

trans-Stellung dürfte nicht sehr wesentlich sein. *trans*-Dibenzoyl-äthylen ist zwar in Substanz schwach gelblich, während *cis*-Dibenzoyläthylen farblos ist. Aber der Charakter der Absorptionskurven ist bis auf parallele Verschiebungen derselbe, wie Aufnahmen von Herrn Dr. R. Meister in unserem Laboratorium ergeben haben*).

Dasselbe gilt grundsätzlich von den Absorptionskurven der N,N-Styrolindigos im Vergleich mit Indigo, für deren Aufnahme und Auswertung wir Herrn Professor Dr. Günther Scheibe am Phys.-Chem. Laboratorium der Technischen Hochschule München unseren herzlichsten Dank aussprechen. Er berichtet in der folgenden Arbeit darüber[1]).

Die Styrolindigos stellen ein ganz ausgezeichnetes Material dar, an dem man die in der Einleitung erwähnten Beziehungen zwischen Lösungsmittel und Lösungsfarbe studieren kann, ohne hohe Temperaturen benützen zu müssen. Denn die Löslichkeiten liegen hier viel günstiger als beim Indigo selbst und ermöglichen bei Zimmertemperatur den *Vergleich der blauen Lösungen*, die man in Alkoholen, Phenolen und Eisessig erhält, mit den *fuchsinroten Lösungen*, die in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und ähnlichen Lösungsmitteln ohne Dipolcharakter vorliegen. Beim N,N-Styrolindigo war es auch möglich durch Molekulargewichtsbestimmung einer blauen Lösung in Phenol und einer roten Lösung in Dichlorbenzol zu zeigen, daß die Molekulargewichte in beiden Fällen die einfachen sind, daß also hier die blauen Lösungen keineswegs eine Assoziation zeigen, die man beim Indigo durch den phenolbetainartigen Charakter

*) Die Absorption der *cis*-Verbindung wurde von 410—270 mμ gemessen, wobei sich log *k*-Werte von 1—4,2 ergaben. Die Absorption der *trans*-Verbindung liegt immer etwas nach längeren Wellen verschoben (440—290 mμ). Bei 326 bzw. 260 mμ beginnt bei beiden Kurven ($\log k = 2{,}4$) eine S-förmige Ausbauchung nach längeren Wellen, ohne daß hier wirklich ein Maximum auftritt. Nach Ansicht von Herrn G. Scheibe ist diese Absorption vor allem durch die beiden Carbonylgruppen bedingt und wird durch den sterischen Bau sehr wenig beeinflußt.

[1]) Vorläufige Mitteilung einschlägiger Messungen und Ansichten vgl. G. Scheibe, Z. Ang. 50, 225 (1937).

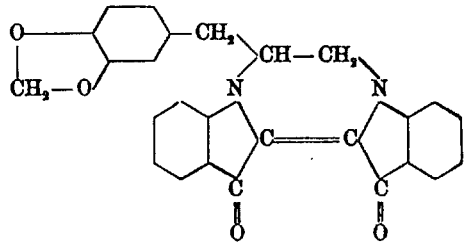
der blauen Form (vgl. Einl.) zu erklären versucht hat. Dort ist sie tatsächlich in der blauen Toluidinlösung beobachtet worden, doch erscheint sie nach den gegenteiligen Erfahrungen an den Styrolindigos hier als nicht belangreich. Es ist nur nach der Kenntnis dieser Indigofarbstoffe mit *cis*-Struktur unzweckmäßig für die Erklärung derselben Farberscheinungen beim Indigo etwa typische *trans*-Strukturen wie die Kuhnsche Indigoformel in Form eines Quadrupols anzunehmen. Eine polare Formulierung, bzw. eine intramolekulare betainartige Absättigung polarer Gruppen etwa im Sinne der Formel von Claasz bleibt trotzdem auch bei den *cis*-Farbstoffen möglich.

Es erschien uns aber von Anfang an zweifelhaft, ob nicht der Farbwechsel in verschiedenen Lösungsmitteln eine einfache Solvatationserscheinung sei, wie wir sie von Jod und vielen gefärbten Körpern her kennen. Indizien für eine wirkliche „Umlagerung" waren keine vorhanden und auch die spektroskopischen Untersuchungen der blauen und roten Lösungen durch Scheibe, Dörfling und Assmann (vgl. folgende Arbeit) sprechen entschieden dagegen. Auch das Röterwerden einer kalten blauen Lösung von Styrolindigo in Amylalkohol beim Erhitzen ist durch Änderung der Solvatation erklärbar.

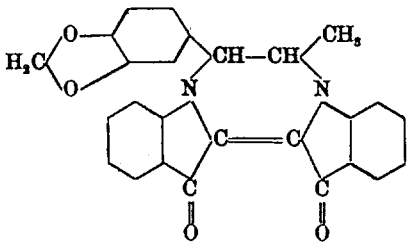
Interessant, aber bisher nicht eindeutig zu erklären, ist die von uns beobachtete Tatsache, daß beim N,N-Diäthylindigo, den wir zum Vergleich mit den Styrolindigos heranzogen, ein viel geringerer Unterschied der Lösungsfarbe in polaren und nichtpolaren Lösungsmitteln besteht. Kleinere Verschiebungen, die dem Auge entgehen, konnte Scheibe allerdings auch hier feststellen. Beim Thioindigo, der wegen des fehlenden Imidwasserstoffs dem N,N-Diäthylindigo vergleichbar ist, zeigt sich dagegen die gleichsinnige deutliche Abhängigkeit der Lösungsfarbe vom Lösungsmittel, wie beim Indigo und Styrolindigo. Im Dampfzustand ist auch N,N-Diäthylindigo violettrot.

Bei unseren neuen Farbstoffen besteht ein Einfluß der externen Phenylgruppe des Styrols auf die Stabilität der blauen bzw. roten Lösungen. Von unseren cyclischen

N,N-Diäthylindigos, die das neue Ringsystem angegliedert enthalten, gleicht nur der Safrolindigo dem N,N-Diäthylindigo darin, daß er sich in allen Lösungsmitteln blau löst. Bei ihm steht, wie schon erwähnt, der Phenylrest um eine CH_2-Gruppe weiter vom Stickstoff ab.



Safrolindigo



Iso-safrolindigo

Bei den Styrolindigos besteht die Möglichkeit, daß der externe Phenylrest durch induktive Effekte (alternierenden oder Feldeffekt) über den neugebildeten Sechsring hinweg das Gesamtsystem, besonders das nächstliegende Stickstoffatom beeinflußt. Dadurch wird offenbar die rote Lösungsform etwas begünstigt gegenüber den offenen N,N-Diäthylindigos, denen der Safrolindigo mit der weitabstehenden Phenylgruppe gleicht. Durch Variationen der Substitutionen des Phenylkernes und seines Abstandes vom Stickstoff bestehen hier noch weitere Möglichkeiten experimenteller Aufklärung.

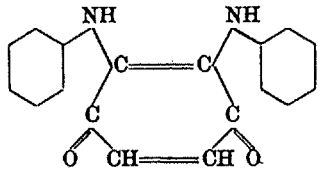
Wir stimmen mit R. Kuhn wie mit F. Arndt und B. Eistert darin überein, daß man den Indigo wohl nicht „durch *eine* Formel darstellen könne". Wahrscheinlich kommt auch hier ein Zwischenzustand, eine Mesomerie zwischen

verschiedenen Grenzformeln, der wirklich vorhandenen Elektronenverteilung am nächsten, der durch die Beteiligung von Lösungsmitteln sowohl bezüglich der Lage der Absorptionsmaxima wie der Höhe der Absorptionskoefizienten verschoben werden kann.

3 mesomere Formeln dieser Art findet man in dem Buch von Eistert[1]).

W. Gündel und R. Pummerer haben vor einiger Zeit[2]) das in Lösung tiefgrüne 2,3-Dianilino-benzochinon dargestellt, das ähnlich dem schon früher von Fries und Billig[3]) gewonnenen tiefblauen 2,3-Dianilino-naphtochinon dem Indigo vergleichbar ist. Von den beiden genannten Autorenpaaren ist auch schon auf die konstitutive Ähnlichkeit ihrer Verbindungen mit dem Indigo hingewiesen worden. Das von Scheibe aufgenommene Absorptionsspektrum weicht aber, wie wir jetzt sehen, so stark vom typischen Indigospektrum ab, daß man aus der Tieffarbigkeit der beiden Vergleichsfarbstoffe keine Schlüsse auf gemeinsam vorhandene feinste konstitutive Merkmale ziehen kann. Dianilinochinon hat ein viel breiteres Band und weniger starke Extinktion.

J. Piccard hat bei einem Vergleich mit den durchaus farbstoffartigen Wursterschen Salzen auch einmal eine Studie über die Absorptionsspektren solcher Aminochinon-iminsalze angestellt, die die Amino- oder Anilinogruppe im Chinonkern selbst enthalten und sich dadurch von den eigentlichen Farbstoffen, z. B. der Chinon-imid- oder Triphenyl-methan-klasse unterscheiden, die die auxochrome Aminogruppe extern, in einem anderen Benzolkern, enthalten. Er fand bei den einfachen Aminochinonen viel breitere Absorptionsbanden und viel geringere Farbstärke, wie es sich jetzt auch beim 2,3-Dianilinochinon erweist. Die Auffassung des Indigos als eines „Rumpfchinons", dem eine Äthylengruppe fehlt, das aber dafür mit zwei auxochromen Anilinogruppen kernkondensiert ist, befriedigt nach Kenntnis der Absorption des 2,3-Dianilinochinons nicht mehr, so nahe die formalen Beziehungen nach der hier angeführten Formel auch sein mögen. Das folgende Absorptionsspektrum

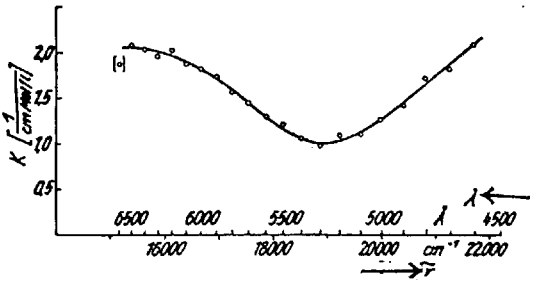


2,3-Dianilinochinon

[1]) Tautomerie u. Mesomerie S. 189, Enke, Stuttgart 1938. Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge.

[2]) A. 529, 11 (1937). [3]) B. 58, 1130 (1935).

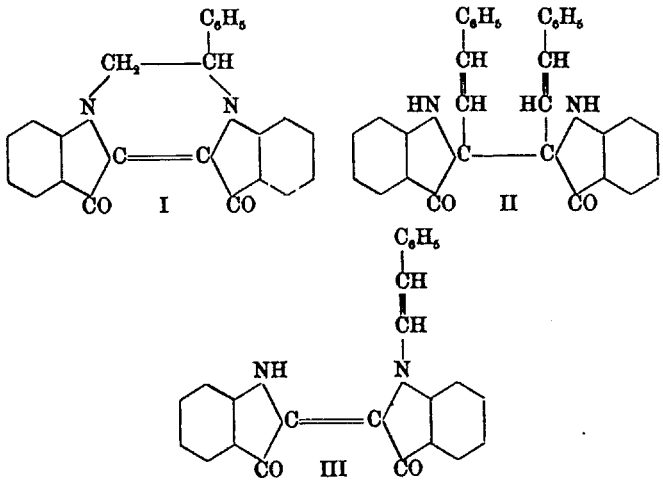
des Dianilinochinons verdanken wir Herrn Günther Scheibe. Es zeigt sich als völlig verschieden von dem des Indigos, das in der folgenden Arbeit von Scheibe, Dörfling und Assmann zu ersehen ist.



2,3-Dianilinochinon in Äthylalkohol.
$c = 0{,}98 \cdot 10^{-3}$ Mol/Liter. $T = 20°$. $d = 0{,}5$ cm.

IV. Konstitutionsaufklärung der Styrolindigo-farbstoffe.

Für die Konstitution des Styrolindigos kommen 3 Möglichkeiten in Frage. Entweder erfolgt zwischen einem Molekül Dehydroindigo und einem Molekül Styrol Kondensation nach Art der Diensynthese (I) oder es werden 2 Moleküle Styrol wie im Dehydroindigo-acetat, -phenolat oder -bisulfit angelagert (II). Eine dritte Möglichkeit ist die Addition eines Moleküls Styrol in 1,4-Stellung (III).

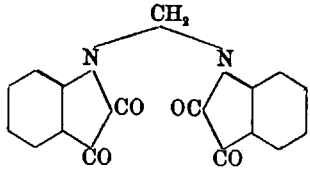


Die Formulierung nach II erschien nicht sehr wahrscheinlich, da alle derartigen Additionsprodukte des Dehydroindigos gelbgrün bis grün gefärbt sind. Wie alle Molekulargewichtsbestimmungen und Analysen ergaben, tritt nur 1 Styrol ins Molekül ein, somit scheidet diese Formulierung aus.

Unter den beiden verbleibenden Formeln brachte der oxydative Abbau einen Entscheid. Man erhält bereits in der Kälte in Eisessig mit Salpetersäure ein orangerotes Produkt, das alle Eigenschaften eines substituierten Isatins besitzt. Nach III müßte hierbei einerseits Isatin, anderseits ein Styrolisatin entstehen. Bei I müssen die beiden Isatinreste noch durch eine Styrolbrücke von Stickstoff zu Stickstoff verbunden bleiben. Die Analyse ergab einwandfrei, daß es sich um ein *Styrol-diisatin* handelt.

Styrol-diisatin ist unlöslich in Wasser, krystallisiert aus Alkohol in orangeroten Nadeln vom Schmelzp. 175°. Es gibt ein Diphenylhydrazon, kuppelt mit Indoxyl zu einem schmutzigvioletten, mit Oxythionaphten zu einem scharlachroten Farbstoff. Mit thiophenhaltigem Benzol erhält man die Indopheninreaktion. In Kalilauge löst es sich wie alle am Stickstoff substituierten Isatine direkt mit gelber Farbe, ohne die für das Isatin selbst charakteristische Violettfärbung zu geben. Zum Vergleich kann man das von Reissert und Händler[1]) aus Isatin und Formaldehyd erhaltene Methylen-diisatin (V) heranziehen:

V

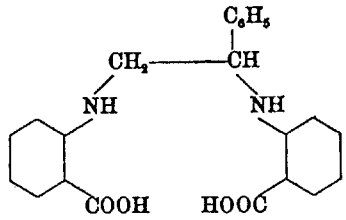


Dieses ist ebenfalls unlöslich in Wasser, bildet ein Dioxim — allerdings nur ein Monophenylhydrazon — gibt wie Styrol-diisatin die Indopheninreaktion und löst sich in Kalilauge ebenfalls ohne Violettfärbung.

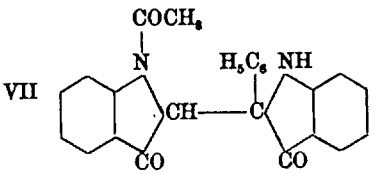
Der endgültige Beweis für die vorgeschlagene Formulierung des Styrolindigos konnte durch den weiteren Abbau

[1]) B. 57, 989 (1924).

des Diisatins zur Styrol-dianthranilsäure erbracht werden. Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß α-Ketosäuren durch alkalisches Hydroperoxyd unter Decarboxylierung zu einer um ein Kohlenstoffatom ärmeren Carbonsäure abgebaut werden[1]). Aus Isatin bzw. Isatinsäure entsteht so Anthranilsäure[2]). Aus dem oben beschriebenen Styrol-diisatin muß in analoger Reaktion die *Styroldianthranilsäure* (VI) entstehen.

VI 

Der erhaltene farblose Körper erwies sich nach Analyse und Titration als die erwartete Säure. Sie zeigt in Alkohol und Äther dieselbe kornblumenblaue Fluorescenz, wie die reine Anthranilsäure. Mit Essigsäureanhydrid erhält man ein Acetylderivat, das in Alkohol und Äther keine, in konz. Schwefelsäure eine starke gelbgrüne Fluorescenz zeigt. Es ist unlöslich in kalter 2-proc. Natronlauge, löslich jedoch in heißer methylalkoholischer Kalilauge. Die Untersuchung ergab, daß 2 Moleküle Wasser abgespalten werden und nur eine Acetylgruppe aufgenommen wird (VII).

VII 

Die Auflösung in alkoholischer Kalilauge kann durch Enolisierung erklärt werden. Daß nur eine NH-Gruppe acetyliert wird, kommt wahrscheinlich durch die hindernde Wirkung der Phenylgruppe. Im Gegensatz zur Styrol-

[1]) Von neueren Arbeiten vgl. Grundmann, B. 70, 1148 (1937).
[2]) DRP. 375616, Friedl. XIV, 447.

dianthranilsäure, die sich in konz. Schwefelsäure farblos auflöst, zeigt hier das acetylierte Produkt eine prachtvolle gelbgrüne Fluorescenz.

Spaltung der *cis*-Indigofarbstoffe durch Alkali.

Löst man Styrol- oder Anethol-indigo in Alkohol und gibt etwas Lauge zu, so beobachtet man das Auftreten einer leuchtend gelbgrünen Fluorescenz. Dieselbe tritt auch beim Kochen der Farbstoffe mit wäßriger Natron-, Kali- oder Barytlauge, beim Kochen mit Sodalösung oder mit einer Lösung von sekundärem Natriumphosphat, allerdings langsamer, auf. Am schnellsten geht die Reaktion in alkoholischer Natron-, Kali- oder Barytlauge vor sich. Durch Säure wird aus diesen Lösungen ein hellgelber Körper gefällt, der in sehr schönen verfilzten Nadeln vom Schmelzpunkt 210° aus Alkohol krystallisiert. Für ihn wird der Name *Styrolindigogelb* vorgeschlagen. Styrolindigogelb zeichnet sich durch eine leuchtend gelbgrüne Fluorescenz aus, mit der es sich in den meisten Mitteln, besonders in Alkalien löst. Auf Wolle gefärbt, ergibt es reine grüngelbe, jedoch wenig lichtechte Töne.

Der Farbstoff ist außer in Natronlauge auch in Soda und Bicarbonat löslich, er muß also eine Carboxylgruppe enthalten. Er läßt sich leicht mit Hyposulfit–Natronlauge unter Verlust der Fluorescenz reduzieren. Luft regeneriert aus dieser Lösung den Farbstoff. Hierdurch wird das Vorhandensein eines konjugierten Systems mit Sauerstoff wahrscheinlich gemacht. Die Entfärbung von Permanganat in Pyridinlösung beweist das Vorhandensein von mindestens einer Doppelbindung.

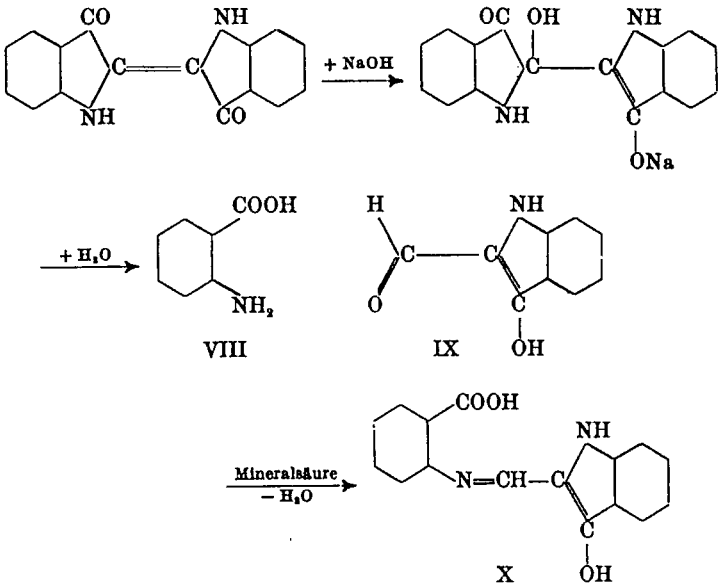
Die weitere Konstitutionsaufklärung gestaltete sich sehr schwierig, da es nicht leicht war Einblick in den Reaktionsmechanismus zu gewinnen. Hier kam uns eine alte Beobachtung von Fritsche[1]) zu Hilfe. Dieser beobachtete, daß Indigo bei etwa 180° mit konz. Kalilauge in Lösung geht.

[1]) Fritsche, A. 39, 79 (1841).

Er löst sich dabei unter Zersetzung mit orangroter Farbe. Beim Ansäuern erhält man als Hauptprodukt Chrysanilsäure. Betrachtet man den Gesamtvorgang, so sieht man, daß nur 1 Molekül Wasser aufgenommen wurde:

$$C_{16}H_{10}O_2N_2 + H_2O \longrightarrow \underset{\text{Chrysanilsäure}}{C_{16}H_{12}O_3N_2}$$

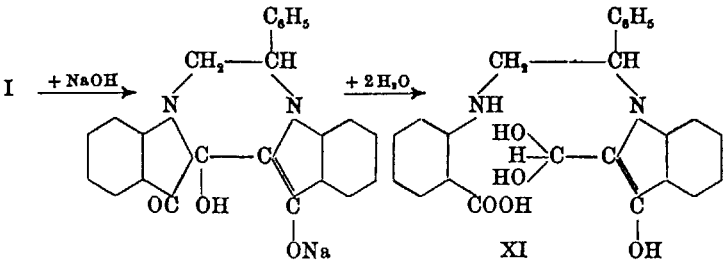
Der Mechanismus dieser Reaktion wurde erst von Friedländer[1]) gedeutet. Er bewies, daß die erhaltene Chrysanilsäure erst in zweiter Reaktion entsteht. Primär wird Anthranilsäure (VIII) und der von ihm aufgefundene Indoxylaldehyd (IX) gebildet. Unter dem Einfluß von Mineralsäuren kondensieren sich beide zur Chrysanilsäure (X).



Bei der Analogie der Gesamtvorgänge ist man ohne weiteres versucht den Befund Friedländers auch auf unseren Fall zu übertragen:

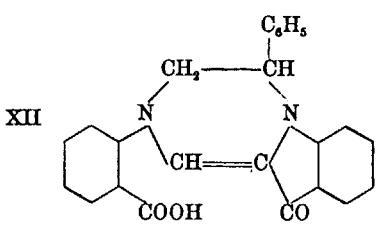
---

[1]) B. 41, 1035 (1908); 43, 1971 (1910).

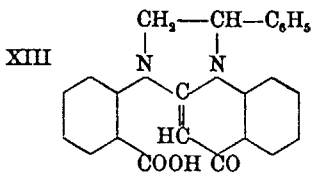


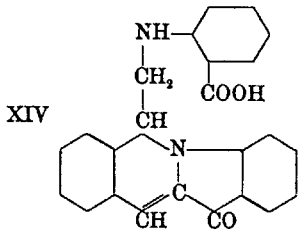
Man erhält so als nicht faßbares Zwischenprodukt einen Indoxylaldehyd (XI), der am Stickstoff substituiert ist und über die dort haftende Styrolbrücke mit dem Anthranilsäurerest verbunden bleibt. Von den Möglichkeiten, wie dieser Aldehyd unter Wasserspaltung weiter reagieren kann, sollen drei diskutiert werden.

Die erste Möglichkeit besteht darin, daß die Aldehydhydratgruppe mit der Iminogruppe reagiert und so unter Abspaltung von einem Molekül Wasser ein der Chrysanilsäure ähnlicher Körper entsteht, der in 1,4-Stellung noch ein zweites Molekül Wasser verliert (XII):



Eine zweite Möglichkeit wäre eine bei Indigoiden nicht seltene Umlagerung in ein Gerüst mit zwei Sechsringen und Aufspaltung des einen Ringes durch die Alkalien (XIII).





Als dritte Möglichkeit käme eine Reaktion der Aldehydgruppe mit der Styrolphenylgruppe unter Bildung eines neuen Sechsrings in Frage (XIV).

Alle bisher gemachten Beobachtungen, wie Bicarbonatlöslichkeit, Verküpbarkeit und Entfärben von Permanganat lassen sich durch diese drei Formeln erklären. Eine Entscheidung unter ihnen konnte nur eine genaue Untersuchung bringen.

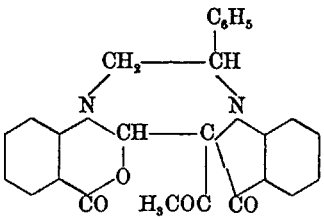
Durch den einen von uns (Dr. O. Müller) waren in der Zwischenzeit weitere *cis*-Indigofarbstoffe hergestellt worden, so ein Isosafrolindigo, ein Isoeugenolmethylätherindigo und ein Safrolindigo. Die beiden ersten gaben ohne weiteres mit Alkali stark gelbgrün fluorescierende Farbstoffe. Während es beim Safrolindigo zunächst schien, als würde die Reaktion mit Alkali anders verlaufen, gelang es dann doch einen dem Styrolindigogelb analogen Körper zu isolieren, dessen Fluorescenz jedoch viel weniger leuchtend ist und von hellbraun nach dunkelgrün geht. Vergleicht man die Formeln von Isosafrolindigo und von Safrolindigo (vgl. S. 215), so sieht man, daß beim Safrolindigo der Phenylrest um eine CH_2-Gruppe weiter vom Gesamtmolekül entfernt ist, wie bei den anderen *cis*-Indigofarbstoffen. Würde nun die dritte Möglichkeit zutreffen, so müßte im Falle des Safrolindigos bei der Kondensation zwischen Aldehydgruppe und Phenylrest ein 7-Ring gebildet werden, was als äußerst unwahrscheinlich angenommen wird.

Gegen die zweite Formulierung spricht das Ergebnis der Zinkstaubdestillation. Bei dieser Reaktion wurden Indol und Anilin gefaßt. Die obige Formulierung, bei der Ringerweiterung eingetreten ist, schließt aber eine Indolbildung aus. Damit ist auch diese Annahme hinfällig geworden.

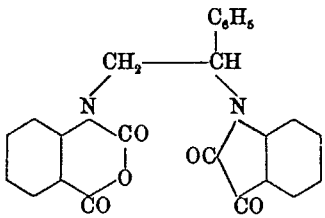
Die erste Formulierung erklärt neben den bisherigen Befunden, wie Bicarbonatlöslichkeit, Verküpbarkeit und der Entfärbung von Permanganat, auch die Entstehung von Indol und Anilin bei der Zinkstaubdestillation, was sich aus Formel XII leicht ersehen läßt.

Weitere Stützen für die Formel brachte die Bildung einer Acetylverbindung und der oxydative Abbau. Behandelt

man Styrolindigogelb mit Acetylchlorid und konz. Schwefelsäure, so erhält man ein blaßgelbes Acetylierungsprodukt (XV), das in Lösung keine Fluorescenz mehr zeigt. Es entfärbt Permanganat nicht und ist nicht mehr bicarbonat- und carbonatlöslich. In Natronlauge löst es sich in der Kälte nur sehr schwer, hierbei kehrt die Fluorescenz allmählich wieder zurück. Die Bildung kann man sich nur so erklären, daß zunächst Acetylchlorid an die Doppelbindung angelagert wird und dann unter Abspaltung von Salzsäure eine Lactonbindung entsteht. Durch alkoholische Natronlauge wird es unter Verseifung des Lactons und Abspaltung von einem Mol Essigsäure unter Zurückbildung der Doppelbindung wieder in das Ausgangsmaterial zurückverwandelt.



XV



XVI

Beim Abbau mit Oxydationsmitteln, wie Chromsäure, Salpetersäure, Permanganat, Ferricyankali, Bleidioxyd und Bleitetraacetat, erhält man immer dasselbe orange-gefärbte Oxydationsprodukt. Die Oxydation verläuft unter Aufnahme von drei Atomen Sauerstoff und Abspaltung von einem Mol Wasser:

$$C_{24}H_{18}O_3N_2 \xrightarrow[-H_2O]{+3O} C_{24}H_{16}O_5N_2$$

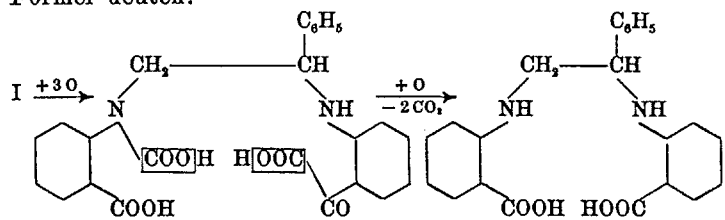
Sie muß also an der Doppelbindung einsetzen und die Verbindung XVI entstehen lassen.

Das entstandene Oxydationsprodukt besitzt also neben einer Isatingruppe noch eine Säureanhydridgruppe. Die Isatingruppe konnte bewiesen werden durch Kupplung mit Oxythionaphten zu einem scharlachroten Farbstoff, durch die Indopheninreaktion und durch die Bildung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons. Etwas merkwürdig und unerwartet ist das Verhalten gegen Alkalien und bei Versuchen die Stick-

stoffcarboxylgruppe abzuspalten. Titriert man die Carboxylgruppen, so erhält man nur zwei und nicht wie erwartet drei. Zwei müßten von der Anhydridgruppe, die dritte vom aufgespaltenen Isatinring stammen. Das Ergebnis ist insofern merkwürdig, als man eigentlich erwarten müßte, daß durch die starke Belastung des Stickstoffs, der Isatinring besonders leicht aufgeht. Aber vielleicht liegt irgendeine sterische Hinderung vor. Jedenfalls erhält man zunächst nur 2 Carboxylgruppen und erst bei längerem Erhitzen in alkoholischer Lauge kommt man auf Werte für 3 Carboxyle.

Versuche, in alkalischer Lösung die Stickstoffcarboxylgruppe zu entfernen, wie dies bei Stickstoffcarbonsäureestern des Pyrrols bekannt ist, verliefen alle negativ. Lediglich beim trocknen Erhitzen über den Zersetzungspunkt konnten Kohlensäuremengen gemessen werden, die über 50 Proc. der berechneten ausmachten.

Einen wichtigen Beitrag zur Stützung unserer Styrolindigogelbformel lieferte der oxydative Abbau mit alkalischem Hydroperoxyd. Man erhält hierbei die oben beschriebene Styroldianthranilsäure. Dieser Übergang läßt sich zwanglos nur mit der für das Styrolindigogelb vorgeschlagenen Formel deuten:



Zunächst erfolgt Oxydation zu einer Tricarbonsäure, die decarboxyliert und weiter zur Styroldianthranilsäure oxydiert wird.

Begreiflicherweise erhält man auch aus dem oben beschriebenen orangen Oxydationsprodukt (XVI) beim Abbau mit alkalischem Hydroperoryd die bekannte Styroldianthranilsäure. Ebenso wie beim Abbau des Styrolindigogelbs findet 2-mal Decarboxylierung und Oxydation statt. Vielleicht wird hier durch die stark hydrolysierende Wirkung des

Hydroperoxyds der Isatinring leichter als oben aufgespalten. Die entstandene Ketosäure wird zur Carbonsäure abgebaut und gleichzeitig die Carboxylgruppe am Stickstoff abgespalten.

Versuchsteil.

Die *Darstellung von Dehydroindigo* geschah nach der von Kalb[1]) angegebenen Darstellungsvorschrift. Gut zu achten ist bei der Herstellung, wie bei allen Versuchen mit Dehydroindigo auf peinlichsten Feuchtigkeitsausschluß, da wie Madelung[2]) beobachtete dieser mit Wasser zu Indigo und Isatin zerfällt.

Versuche mit Maleinsäureanhydrid.

a) *In Benzollösung*: 3 g Dehydroindigo werden mit 1 g Maleinsäureanhydrid in 50 ccm Benzol 3 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die braune Farbe verschwindet, das Reaktionsgemisch, in dem sich feinst verteilter Indigo befindet, nimmt eine schmutzig dunkelgrüne Farbe an. Man filtriert vom Indigo ab, fällt mit hochsiedendem Petroläther und erhält einen schmutzig graubraun gefärbten Körper, der sich zum größten Teil in Natronlauge löst. Der filtrierte Indigo wird aus Nitrobenzol umkrystallisiert und so identifiziert, der gefällte Körper wird durch Sublimation gereinigt. Er besteht zum größten Teil aus unverändertem Maleinsäureanhydrid.

b) *In der Schmelze*: In die Schmelze von 20 g Maleinsäureanhydrid werden in kleinen Portionen 2,5 g Dehydroindigo gegeben. Das überschüssige Maleinsäureanhydrid wird aus der erstarrten blaugrünen Schmelze durch Extraktion mit Dichloräthylen, der letzte Rest durch Sublimation i. Hochv. entfernt. Der zurückbleibende blaue Körper (~ 2,5 g), der sich nicht in Natronlauge löst, wurde nach dem Umkrystallisieren aus Nitrobenzol als Indigo identifiziert.

Versuche mit anderen aliphatischen und aromatischen ungesättigten Verbindungen (O. Müller).

Man erhitzt 2 g Dehydroindigo mit einem Überschuß von *Acrylsäurenitril* 30 Minuten lang auf dem siedenden Wasserbad. Die braune Lösungsfarbe geht in ein schmutziges Violett über. In der Lösung befindet sich neben Indigo ein blauviolettes Zersetzungsprodukt des Dehydroindigos. Dasselbe Zersetzungsprodukt des Dehydroindigos erhält man auch, wenn man den Kondensationsversuch in siedendem Toluol vornimmt oder aber auch wenn man Dehydroindigo in Toluol allein etwa 3 Stunden lang erhitzt. In ähnlicher Weise, wie oben angegeben, wurde mit Crotonaldehyd, Chlorvinylacetat, Allylsenföl, Inden,

[1]) B. 42, 3624 (1909). [2]) B. 57, 244 (1924).

Dimethylfulven, Cyclopentadiën und Cyclohexen verfahren, ohne daß eine Kondensation eintrat.

Styrolindigo.

Man erwärmt 30 g Dehydroindigo und 90 g Styrol auf dem siedenden Wasserbad. Nach 10—15 Minuten beobachtet man einen Temperaturanstieg des Reaktionsgemisches auf 130—140°. Die zuerst hellbraune Lösungsfarbe geht allmählich nach violett hinüber. Die ganze Masse quillt auf und färbt sich tief dunkelviolett. Man erhitzt noch 10 Minuten weiter und filtriert nach dem Erkalten. Der Rückstand wird so lange mit Äther gewaschen, bis die ablaufende Flüssigkeit nicht mehr fluoresciert. Man erhält 30 g eines violetten Körpers, der noch mit etwas Indigo verunreinigt ist (= 72 Proc. d. Th. bezogen auf Dehydroindigo).

Das Filtrat unterwirft man der Wasserdampfdestillation und erhält 60 g Styrol zurück und 10 g eines in allen Lösungsmitteln grün fluorescierenden, braunschwarzen harzigen Körpers, dessen Konstitution noch nicht geklärt ist.

Da das so erhaltene Rohprodukt immer bis zu 10 Proc. Indigo in fein verteilter Form enthält, muß es erst durch fraktionierte Krystallisation gereinigt werden.

Man löst zu diesem Zweck in der 30-fachen Menge Nitrobenzol von etwa 150°. Beim Abkühlen scheidet sich zuerst der Indigo in seiner charakteristischen Schiffchenform aus, während der Styrolindigo in der tiefvioletten Lösung zurückbleibt. Man kann nun entweder i. V. konzentrieren und den Farbstoff auskrystallisieren lassen oder man fällt den Styrolindigo mit hochsiedendem Petroläther und krystallisiert aus Nitrobenzol um. Man erhält aus 30 g Rohprodukt 26 g reinen Styrolindigo (= 62 Proc. d. Th.).

Styrolindigo krystallisiert aus Nitrobenzol, Chlorbenzol, Benzol und Xylol in langen verfilzten Nadeln. Er färbt Baumwolle aus einer gelben Küpe in violetten Tönen. Die Lösungsfarbe in konzentrierter Schwefelsäure ist grünblau. In Methanol, Äthanol, Butanol, Amylalkohol, Benzylalkohol, Glycerin und Phenol löst er sich mit tiefblauer Farbe, in Tetrachlorkohlenstoff, Essigester, Aceton, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol und Dioxan mit fuchsinroter Farbe, in Chloro-

form, Anilin, Pyridin und Chinolin mit einer Übergangsfarbe von fuchsinrot nach violett, in Nitrobenzol mit rein violetter Farbe. In Hexan ist er unlöslich. Styrolindigo schmilzt nicht sehr scharf bei 228—229° (unkorr.).

4,539 mg Subst.: 13,216 mg CO_2, 1,845 mg H_2O. — 0,1315 g Subst.: 9,025 ccm N_2 (24,5°, 741,5 mm).

$C_{34}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C 79,10	H 4,39	N 7,69
	Gef.	„ 79,41	„ 4,55	„ 7,70.

Ebulliosk. Mol.-Gew.-Best. in Chlorbenzol: (rote Lösung) $K = 4020$.

25,62 mg Subst. in 4 ccm Chlorbenzol $\Delta t = 0{,}064°$,

Mol.-Gew. Ber. 364 Gef. 358.

Kryoskop. Mol.-Gew.-Best. in Phenol (blaue Lösung).

0,1487, 0,1162 g Subst. in 27,246, 27,246 g Phenol: $\Delta t = 0{,}112°$, 0,086°.

Mol.-Gew. Ber. 364 Gef. 356, 362.

Anetholindigo.

Anetholindigo bildet sich schon sehr leicht beim Stehen von Dehydroindigo in Anethol, das mit wenig Benzol verdünnt ist. Dabei entsteht ein tiefblau gefärbter Krystallbrei. Nach ungefähr 2 Tagen kann man unter dem Mikroskop lange, nicht verfilzte Stäbchen wahrnehmen. Die Aufarbeitung gestaltet sich wegen des stark anhaftenden Anethols und der erstaunlich leichten Löslichkeit des Anetholindigos nicht einfach. Filtrieren oder Abpressen auf dem Tonteller führt nicht zum Erfolg. Am besten bewährt sich folgende Darstellungsvorschrift.

Man erhitzt 20 g Dehydroindigo mit 20 g Anethol und 100 g Benzol 1 Stunde lang auf dem siedenden Wasserbad. Die Lösungsfarbe ändert sich von anfangs braun nach tiefblau. Man unterwirft hierauf das ganze Reaktionsgemisch der Wasserdampfdestillation und treibt das überschüssige Anethol und das Benzol während mehrerer Stunden über. Man erhält aus dem Destillat beim Abkühlen 5—8 g Anethol wieder zurück. Als Rückstand bleibt ein violettblauer Kuchen von kupferner Oberflächenfarbe. Ausbeute 29 g = 93 Proc. d. Th.

Das so entstandene Rohprodukt enthält immer etwas Indigo und muß erst durch fraktionierte Krystallisation, wie beim Styrolindigo angegeben, gereinigt werden. Zu diesem Zwecke löst man den Anetholindigo in wenig Nitrobenzol von etwa 150°. Aus der gesättigten Farbstofflösung scheidet sich zunächst der Indigo ab, erst nach einigen Tagen krystallisiert reiner Anetholindigo aus. Ausbeute an reinem Produkt 26 g = 84 Proc. d. Th.

Der Anetholindigo krystallisiert aus Nitrobenzol in 2 Formen: in langen prismatischen Stäbchen und in dünnen flachen Blättchen. Beide Formen treten gemeinsam auf (Dimorphismus). Im polarisierten Licht leuchten die Stäbchen blau und die Blättchen rot auf, beide löschen gerade aus.

Die Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure ist grünblau. In Methanol, Äthanol, Butanol, Isoamylalkohol, Benzylalkohol, Glycerin und Phenol, ebenso in Nitrobenzol löst sich Anetholindigo mit tiefblauer Farbe, in Tetrachlorkohlenstoff, Essigester, Aceton, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol und Dioxan mit carminroter Farbe, in Chloroform, Anilin, Pyridin und Chinolin mit einer Übergangsfarbe von carminrot nach blau. Anetholindigo schmilzt nicht scharf bei 164—165°.

4,617 mg Subst.: 13,379 mg CO_2, 2,275 mg H_2O. — 0,1410 g Subst.: 8,61 ccm N_2 (17°, 736 mm).

$C_{26}H_{30}O_2N_2$	Ber.	C 76,43	H 4,94	N 6,86
	Gef.	„ 76,44	„ 5,06	„ 6,96.

Safrolindigo (O. Müller).

1 g Dehydroindigo wird mit 5 g Safrol und gerade soviel Benzol, daß die Masse einen dicken Brei bildet, 24 Stunden stehen gelassen, dann mit Benzol verdünnt, filtriert und mit viel Petroläther gewaschen. Man erhält 6,5 g blaue verfilzte Nadeln, die aus einem Gemisch von Benzol und Eisessig (1:1) umkrystallisiert werden können. *Lösungsfarbe in allen organischen Lösungsmitteln blau*, in konz. Schwefelsäure gelb bis olivgrün, nach einigem Stehen blau. Beim Kochen mit Nitrobenzol zersetzt sich der Farbstoff, aus der erkalteten Lösung krystallisiert Indigo aus.

4,272 mg Subst.: 11,650 mg CO_2, 1,574 mg H_2O. — 4,752 mg Subst.: 0,297 ccm N_2 (27°, 738 mm).

$C_{26}H_{18}O_4N_2$	Ber.	C 73,90	H 4,30	N 6,64
	Gef.	„ 74,37	„ 4,12	„ 6,91.

Isosafrol-indigo (O. Müller).

Die Kondensation erfolgt wie bei Safrol, jedoch erst bei der Temperatur des siedenden Wasserbades. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Safrolindigo beschrieben.

Der Isosafrolindigo ist in allen Lösungsmitteln leichter löslich als der Safrolindigo. Nach dem Umkrystallisieren aus Chlorbenzol erhält man ein rötlich violettes metallisch glänzendes Krystallpulver, das unter dem Mikroskop in blau- und rotvioletten, teils quadratischen, teils rechteckigen Tafeln erscheint. Die Lösung in Methanol, Äthanol, Butanol, Isoamylalkohol, Benzylalkohol, Glycerin und Phenol ist rein blau, in Tetrachlorkohlenstoff, Essigester, Aceton, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol und Dioxan rein carminrot, in Chloroform, Pyridin und Chinolin tritt wieder die Übergangsfarbe von carminrot nach blau auf.

5,418 mg Subst.: 14,705 mg CO_2, 2,216 mg H_2O. — 4,913 mg Subst.: 0,294 ccm N_2 (24°, 739 mm).

$C_{26}H_{18}O_4N_2$	Ber.	C 73,90	H 4,30	N 6,64
	Gef.	„ 74,02	„ 4,57	„ 6,69.

Isoeugenolmethyläther-indigo (O. Müller).

10 g Dehydroindigo werden mit 30 ccm Isoeugenolmethyläther 2 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 20 ccm Benzol. Man erhält 12,5 g einer metallisch glänzenden blau-violetten Substanz. Sie kann aus Chlorbenzol umkrystallisiert werden. Unter dem Mikroskop erscheint sie in Form rot bis blauviolett leuchtender, langer rechteckiger Stäbchen.

4,666 mg Subst.: 12,688 mg CO_2, 2,348 mg H_2O. — 4,945 mg Subst.: 0,279 ccm N_2 (19,5°, 738 mm).

$C_{27}H_{22}O_4N_2$	Ber.	C 73,94	H 5,06	N 6,39
	Gef.	„ 74,16	„ 5,63	„ 6,28.

Darstellung von Styrol-diisatin.

1. *Oxydation mit Salpetersäure in Eisessig.* Man löst 5 g Rohstyrolindigo in 50 ccm Eisessig und gibt tropfenweise unter Rühren 5 ccm konz. Salpetersäure hinzu. Man sorgt durch Wasserkühlung, daß sich das Reaktionsgemisch nicht sonderlich erwärmt. Die Farbe ändert sich sehr rasch von blau nach braun. Man gießt nun die klare, kalte Lösung in Wasser. Das Styrol-diisatin fällt als gelboranger Niederschlag aus. Die im Rohstyrolindigo vorhandene, geringe Menge Indigo wird zu Isatin oxydiert, dieses bleibt gelöst. Man filtriert den Niederschlag ab und wäscht ihn gut mit

Wasser bis dieses neutral abläuft. Aus Alkohol krystallisiert Styrol-diisatin in verkrusteten Nadeln. Es schmilzt unter vorheriger Dunkelfärbung bei 175°. Ausbeute etwa 4 g = 73 Proc. d. Th.

2. *Oxydation mit Chromsäure in Eisessig.* Man löst 5 g Rohstyrolindigo in 50 ccm Eisessig und gibt dann 15 ccm einer $^n/_1$-Chromsäurelösung in Eisessig hinzu (1 ccm Lösung ist 0,1 g CrO_3). Man kocht 1 Stunde unter Rückfluß, gießt nach dem Erkalten in Wasser und filtriert den orangegelben Niederschlag ab. Ausbeute wie bei 1.

Styrol-diisatin krystallisiert aus Alkohol in verkrusteten, orangegelben Nadeln. Es löst sich in verdünnter Kalilauge wie n-Methylisatin rein gelb, ohne Violettfärbung wie Isatin, jedoch gibt es wie Isatin die Indopheninreaktion mit thiophenhaltigem Benzol. In konz. Schwefelsäure löst es sich gelb. In Alkohol, Chloroform und Benzol löst es sich ebenfalls mit rein gelber Farbe.

5,196 mg Subst.: 13,868 mg CO_2, 2,018 mg H_2O. — 5,417 mg Subst.: 0,353 ccm N_2 (24°, 735 mm).

$C_{24}H_{16}O_4N_2$	Ber.	C	72,71	H	4,06	N 7,04
	Gef.	„	72,79	„	4,35	„ 7,24.

Darstellung von Anethol-diisatin.

Man löst 5 g Anetholindigo in 50 ccm Eisessig und gibt tropfenweise unter Umrühren 5 ccm konz. Salpetersäure hinzu. Die Farbe ändert sich vom tiefen Blau nach braun. Man gießt die kalte Reaktionslösung in Wasser. Es fällt ein gelboranger Niederschlag, der filtriert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Man erhält orange bis ziegelrote Nadeln, die unscharf, unter Dunkelfärbung bei 272—275° schmelzen. Ausbeute 4 g = 73 Proc. d. Th.

Anethol-diisatin löst sich in verdünnter Kalilauge ebenfalls ohne Violettfärbung und gibt ebenso wie Styrol-diisatin die Indopheninreaktion.

4,827 mg Subst.: 12,550 mg CO_2, 2,083 mg H_2O. — 4,507 mg Subst.: 0,262 ccm N_2 (22°, 738 mm).

$C_{26}H_{20}O_3N_2$	Ber.	C	70,88	H	4,58	N 6,37
	Gef.	„	70,91	„	4,83	„ 6,53.

Phenylhydrazon des Styrol-diisatins. Man gibt zu 1 g Styrol-diisatin 5 ccm Phenylhydrazin und kocht kurz auf. Nach dem Erkalten fügt man 5—10 ccm Eisessig hinzu und rührt gut durch. Das Phenylhydrazon scheidet sich hierbei in ganz kurzer Zeit als mikrokrystalliner, hellgelber Niederschlag ab. Ausbeute 1 g.

Das Phenylhydrazon krystallisiert aus Eisessig in zusammengeballten Spießen, die bei 224° schmelzen.

129,4 mg Subst.: 356,9 mg CO_2, 61,1 mg H_2O. — 107,8, 101,4 mg Subst.: 13,9 (17°, 734 mm), 13,0 (17°, 734 mm) ccm N_2.

$C_{36}H_{28}O_2N_6$	Ber.	C 75,00	H 4,86	N 14,58		
	Gef.	„ 75,06	„ 5,18	„ 14,58,	14,61.	

Kupplungsprodukt aus Styrol-diisatin und Oxythionaphten. Man löst 4 g Styrol-diisatin in 150 ccm heißem Eisessig. Zur hellbraunen Lösung gibt man 1,6 g Oxythionaphten und fügt zum Schluß 10 ccm konz. Salzsäure hinzu. Die Farbe schlägt bei Zugabe der konz. Salzsäure nach einem tiefen Scharlachrot um. Man erhitzt noch 10 Minuten auf 100°, filtriert und gießt die erkaltete Lösung in Wasser, dabei fällt ein hellscharlachroter Niederschlag aus. Der getrocknete Farbstoff wird in Xylol gelöst. Aus der heißen konz. Lösung kommt er in Form öliger Tröpfchen heraus, die sich nach einigen Tagen in krystalline Drusen umwandeln. Der Farbstoff färbt Baumwolle aus einer gelben Küpe in scharlachroten Tönen an. Schmelzp. 159—160° unter vorherigem Sintern. Ausbeute 5,5 g.

4,832 mg Subst.: 13,010 mg CO_2, 1,749 mg H_2O. — 5,468 mg Subst.: 0,241 ccm N_2 (21°, 737 mm).

$C_{40}H_{24}O_4N_2S_2$	Ber.	C 72,75	H 3,64	N 4,25	
	Gef.	„ 73,43	„ 4,05	„ 4,96.	

Styrol-dianthranilsäure.

4 g Styrol-diisatin werden in 75 ccm 2-proc. Natronlauge gelöst. Zu der braunen Lösung gibt man tropfenweise unter Umschütteln 10 ccm 30-proc. Hydroperoxyd. Dann erwärmt man vorsichtig auf dem Wasserbad. Nach einer $^1/_2$ Stunde filtriert man die hellbraune Lösung ab und säuert das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure an. Die Styrol-dianthranilsäure fällt in blaßgelb gefärbten Flocken aus. Ausbeute 3,3 g = 89 Proc. d. Th.

Styrol-dianthranilsäure krystallisiert aus Alkohol und aus Eisessig in farblosen Sternchen, die aus prismatischen Stäbchen zusammengesetzt sind. Sie schmilzt bei 214—215° unter Braunfärbung. In konz. Schwefelsäure löst sie sich rein farblos, in Alkohol und Äther ebenfalls farblos aber mit einer charakteristischen kornblumenblauen Fluorescenz, die sehr an die der Anthranilsäure in den genannten Lösungsmitteln erinnert.

5,692 mg Subst.: 14,749 mg CO_2, 2,796 mg H_2O. — 4,880 mg Subst.: 0,320 ccm N_2 (22°, 735 mm).

$C_{22}H_{20}O_4N_2$	Ber.	C	70,21	H	5,32	N 7,45
	Gef.	„	70,20	„	5,46	„ 7,46.

Titration: 0,0264 g Subst.: 14,87 ccm $^n/_{100}$-NaOH. Ber. für 2 NaOH 14,04 ccm. — 0,1353 g Subst.: 7,60 ccm $^n/_{10}$-KOH. Ber. 7,20 ccm.

Acetylderivat. 3 g Styrol-dianthranilsäure werden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach 1 Tag beginnt beim Reiben mit dem Glasstab die Krystallisation, die nach einem weiteren Tag vollendet ist. Ausbeute etwa 2 g.

Das schwach gelb gefärbte Produkt krystallisiert aus Eisessig in verfilzten prismatischen Stäbchen. Es zeigt im Gegensatz zu Styrol-dianthranilsäure keine Fluorescenz in Alkohol und Äther, aber eine charakteristische, sehr starke gelbgrüne Fluorescenz in konz. Schwefelsäure. Es ist in kalter 2-proc. Natronlauge unlöslich, löslich jedoch in heißer methylalkoholischer Kalilauge.

5,125 mg Subst.: 14,278 mg CO_2, 2,111 mg H_2O. — 5,261, 5,780 mg Subst.: 0,338 (24°, 742 mm), 0,375 (24°, 747 mm) ccm N_2.

$C_{24}H_{18}O_3N_2$	Ber.	C	75,40	H	4,71	N 7,33
	Gef.	„	75,98	„	4,60	„ 7,21, 7,33.

Styrolindigogelb.

Zu einer Suspension von 5 g Styrolindigo in 250 ccm 20-proc. Alkohol gibt man 10 g Ätzkali, die in wenig Alkohol gelöst sind. Dann kocht man das ganze Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß. Schon bei Zugabe der Ätzkalilösung bemerkt man das Auftreten einer intensiven, grünen Fluorescenz. Beim Kochen löst sich der Styrolindigo, die Farbe der Lösung geht von blau über grün nach gelbbraun. Nach dem Abkühlen filtriert man von der geringen Menge aus dem Rohprodukt stammenden Indigos ab (bis 0,5 g).

Das Styrolindigogelb wird durch fraktioniertes Ausfällen mit verdünnter Schwefelsäure gleich in einem gereinigten Zustand, in dem es besser krystallisiert, isoliert. Man verfährt dabei folgendermaßen: Das stark grüngelb fluorescierende Filtrat wird mit verdünnter Schwefelsäure nahezu neutralisiert. Dann fügt man noch einige Tropfen verdünnter Säure hinzu, bis sich geringe Mengen eines schmutzig-graubraunen Niederschlags gebildet haben. Das von dem schmutzigen Niederschlag befreite Filtrat ist goldgelb

gefärbt und besitzt nur noch ganz schwache Fluorescenz. Beim Ansäuren fällt ein dicker gelber Niederschlag aus, der filtriert und gut gewaschen wird. Ausbeute 4 g = 85 Proc. d. Th.

Styrolindigogelb krystallisiert aus Alkohol in langen gelben verfilzten Nadeln. Die gesättigte alkoholische Lösung muß meist längere Zeit in der Kälte stehen, bis die erste Krystallisation beginnt. Es färbt sich bei 205° unter Sintern braun und schmilzt nicht sehr scharf bei 210°. Es ist leicht löslich in Bicarbonat, Carbonat und Natronlauge, ebenso in Alkohol, Aceton, Benzol und Pyridin mit goldgelber Farbe und einer leuchtend intensiv-gelbgrünen Fluorescenz, die an Lactoflavin erinnert. Die Farbe in konz. Schwefelsäure ist rein gelb. In Aceton- und Pyridinlösung entfärbt es leicht Permanganat. Von alkalischer Hyposulfitlösung wird es leicht reduziert. Nach einigem Stehen kommt die Fluorescenz, die bei der Reduktion verschwindet, wieder zurück. Aus essigsaurer Lösung mit Glaubersalz färbt Styrolindigogelb Wolle in reinen grüngelben Tönen.

4,988 mg Subst.: 12,555 mg CO_2, 4,540 mg H_2O. — 5,390 mg Subst.: 0,353 ccm N_2 (20°, 743 mm).

$C_{24}H_{18}O_3N_2$	Ber.	C 75,40	H 4,71	N 7,33
	Gef.	„ 75,42	„ 4,90	„ 7,46.

Anetholindigogelb.

Man gibt zu einer Suspension von 5 g Anetholindigo in 250 ccm 20-proc. Alkohol eine Lösung von 10 g Ätzkali in wenig wäßrigem Alkohol. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die anfänglich blaue Farbe schlägt nach grün und dann nach gelbbraun um. Nach dem Abkühlen filtriert man von den geringen Mengen Indigo ab und fällt das Anetholindigogelb fraktioniert aus, wie es beim Styrolindigogelb angegeben ist. Man erhält ein goldgelb gefärbtes Filtrat, das schwach gelbgrün fluoresciert. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fällt das Anetholindigogelb in dicken gelben Flocken. Ausbeute 4 g = 85 Proc. d. Th.

Anetholindigogelb krystallisiert aus Alkohol in feinen verfilzten Nädelchen. Es löst sich in den beim Styrolindigogelb angegebenen Lösungsmitteln goldgelb und mit derselben leuchtenden gelbgrünen Fluorescenz wie dieses und bildet ebenso leicht übersättigte alkoholische Lösungen, die schwer krystallisieren.

4,460 mg Subst.: 11,971 mg CO_2, 2,152 mg H_2O. — 4,990 mg Subst: 0,300 ccm N_2 (21°, 738 mm).

$C_{36}H_{22}O_4N_2$	Ber.	C 73,21	H 5,21	N 6,57
	Gef.	„ 73,20	„ 5,06	„ 6,78.

Safrolindigogelb.

3 g Safrolindigo werden in 250 ccm 30-proc. Alkohol suspendiert. Hierzu gibt man eine Lösung von 6 g Ätzkali in wenig Alkohol und erhitzt 2 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad. Die Farbe geht von blau über dunkelgrün nach braun. Man filtriert die dunkelrotbraune Lösung und fällt das Salfrolindigogelb fraktioniert mit verdünnter Schwefelsäure als orangegelben Niederschlag. Ausbeute 1 g = 32 Proc. d. Th.

Safrolindigogelb krystallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln, die aber dunkler gefärbt sind als die des Styrolindigogelb. Er löst sich in Alkalien mit oranger bis hellbrauner Farbe und einer Fluorescenz, die wesentlich geringer und dunkler ist als die des Styrol- und Anetholindigogelbs.

Isoeugenolmethylätherindigogelb (O. Müller).

10 g Roh-isoeugenolmethylätherindigo, der durch Erhitzen i. V. von anhaftendem Isoeugenolmethyläther befreit ist, werden in eine Lösung von 25 g Ätzkali in 50 ccm Methylalkohol eingetragen und etwa $^1/_2$ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die rotbraune Lösung in 50 ccm verdünnte Schwefelsäure eingegossen. Der so erhaltene rotbraune Niederschlag wird nach dem Filtrieren in etwa 400 ccm 2-proc. Natronlauge gelöst. Die erkaltete und filtrierte Lösung wird hierauf unter Rühren in verdünnte Schwefelsäure eingetragen. Man erhält so 8 g eines gelbbraunen Niederschlags. Aus Alkohol krystallisiert die Substanz in leuchtend gelben, rechteckigen dünnen Stäbchen. Auch hier besteht die Neigung zur Bildung von übersättigten Lösungen, so daß die Krystallisation erst nach mehreren Tagen einsetzt. Die Substanz zersetzt sich allmählich unter Schwarzfärbung sehr unscharf zwischen 220—230°.

4,977 mg Subst.: 12,966 mg CO_2, 2,520 mg H_2O. — 4,517 mg Subst.: 0,253 ccm N_2 (16°, 737 mm).

$C_{27}H_{24}O_5N_2$	Ber.	C 71,02	H 5,30	N 6,14
	Gef.	„ 71,05	„ 5,67	„ 6,29.

Acetylierung von Styrolindigogelb.

2 g Styrolindigogelb werden in 30 ccm Acetylchlorid gelöst. Nach Zugabe von 5 Tropfen konz. Schwefelsäure erhitzt man 2 Stunden lang zum Sieden. Unter lebhafter HCl-Entwicklung scheidet sich aus der braunen Lösung ein

hellgelber Körper ab. Nach dem Abkühlen gießt man die ganze Mischung vorsichtig in Wasser und filtriert den ausgefallenen, hellgelben Körper ab. Ausbeute 1,5 g = 65 Proc. d. Th.

Das Acetylprodukt krystallisiert aus Alkohol in kugelig vereinigten Blättchen, die bei 189° unter Braunfärbung und Zersetzung schmelzen. Die Farbe des krystallisierten Produktes ist schwach gelb und deutlich aufgehellt gegenüber Styrolindigogelb. Das Acetylprodukt löst sich in Alkohol schwach gelb und ohne jegliche Fluorescenz. In Aceton und Pyridin zeigt es ganz geringe Fluorescenz. Es ist im Gegensatz zu Styrolindigogelb unlöslich in Bicarbonat und Carbonat. In Natronlauge geht es ganz langsam unter Rückkehr der Fluorescenz in Lösung, besonders wenn man etwas Alkohol hinzugibt. Beim Stehen mit methylalkoholischer Kalilauge erhält man Styrolindigogelb zurück. Das Acetylprodukt entfärbt im Gegensatz zu Styrolindigogelb Permanganat in Pyridin nicht.

4,957 mg Subst.: 13,392 mg CO_2, 2,171 mg H_2O. — 5,091 mg Subst.: 0,300 ccm N_2 (20°, 739 mm).

$C_{26}H_{20}O_4N_2$	Ber.	C 73,56	H 4,75	N 6,60
	Gef.	„ 73,68	„ 4,90	„ 6,69.

Zinkstaubdestillation von Styrolindigogelb.

a) *Bei gewöhnlichem Druck.* 3 g Styrolindigogelb wurden mit 90 g trockenen Zinkstaub innig verrieben und in einem Verbrennungsrohr unter Überleiten von Wasserstoff erst vorsichtig, dann allmählich von hinten nach vorne fortschreitend etwas stärker erhitzt. Nachdem man im Verlauf einer $^1/_2$ Stunde die Temperatur auf etwa 400° gebracht hat, erscheinen am vorderen Rohrende goldgelbe Tropfen, die bald in die eisgekühlte Vorlage übertreten. Sie konnten mit Hilfe der Chlorkalkreaktion als *Anilin* identifiziert werden. Nach weiterem Erhitzen tritt aus dem Zinkstaub noch eine geringe Menge eines braunen Öles, das an dem kalten Ende des Rohres und beim Erkalten erstarrte. Nach dem Erkalten wurde der ganze Rohrinhalt mit Äther ausgeschüttelt. Man erhält einen blaugrün fluorescierenden Extrakt, der eingedampft wird. Der geringe Rückstand wird mit Wasserdampf destilliert, das übergehende Wasser riecht schwach nach Indol. Das Destillat wird mit Äther ausgeschüttelt, der Äther verdampft, der Rückstand in Ligroin aufgenommen und mit benzolischer Pikrinsäurelösung gefällt. Man erhält so ein orangerotes Pikrat. Das Pikrat wird mit Sodalösung zersetzt und dann ausgeäthert. Der Äther wird verdampft. Aus wäßriger Lösung erhält man beim Einengen geringe Mengen krystallisiertes *Indol* vom Schmelzp. 52°. Eine mit Salzsäure angesäuerte wäßrige Lösung gibt mit Nitritlösung versetzt Rotfärbung, ebenso wird ein mit Salzsäure getränkter Fichtenspan schwach rot gefärbt.

b) *Im Vakuum.* Die Versuchsanordnung ist dieselbe wie oben, nur wurde bei einem Druck von 18 mm gearbeitet. Die Abscheidung des Anilins begann bereits zwischen 180 und 250°. Beim Erhitzen auf etwa 400° erschien dasselbe Öl wie oben. Es erstarrte im kalten Rohrteil zu einer gelb gefärbten Masse, die in Alkohol und Äther blaugrün fluorescierte. Ausbeute 0,1 g = 10 Proc. d.Th. Es ergab dasselbe Pikrat und zeigte die Nitrit- und die Fichtenspanreaktion.

Oxydation von Styrolindigogelb zum Zwischenprodukt XVI.

a) *Mit Salpetersäure.* 3 g Styrolindigogelb werden in 50 ccm Eisessig gelöst und unter Schütteln tropfenweise 3 ccm konz. Salpetersäure zugegeben. Die anfänglich braune Lösungsfarbe mit grüner Fluorescenz geht in ein helles Rotbraun über, die Fluorescenz verschwindet. Nachdem die Lösung vollkommen klar geworden ist, gießt man in Wasser, wobei in dicken Flocken ein gelber Niederschlag ausfällt. Ausbeute 2,8 g = 86 Proc. d. Th.

b) *Mit Chromsäure.* Zu der Lösung von 3 g Styrolindigogelb in 30 ccm Eisessig gibt man 2 ccm konz. Schwefelsäure und hierauf tropfenweise 30 ccm einer 10-proc. Chromsäurelösung in Eisessig. Zum Schluß erwärmt man auf dem Wasserbad bis auf 80°. Die Lösung färbt sich intensiv grün, die Fluorescenz verschwindet. Beim Eingießen in Wasser erhält man denselben gelben Körper wie oben. Ausbeute 2,6 g = 81 Proc. d. Th.

c) *Mit Bleidioxyd.* 3 g Styrolindigogelb werden in 50 ccm Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 10 g Bleidioxyd erhitzt man 1 Stunde zum Sieden. Man läßt etwas abkühlen und leitet zur Fällung des Bleis Schwefelwasserstoff in die Lösung ein. Nach dem Filtrieren erhält man ein klares, rotbraunes Filtrat, das in Wasser gegossen einen gelben, flockigen Niederschlag ergibt. Ausbeute 2,3 g = 72 Proc. d. Th.

d) *Mit Kaliumpermanganat.* Zur Lösung von 3 g Styrolindigogelb in 50 ccm 10-proc. Natronlauge fügt man unter Umschütteln 3 g Kaliumpermanganat in 30 ccm Wasser gelöst. Man erwärmt 25—30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad, filtriert vom abgeschiedenen Braunstein ab und säuert die klare hellbraune Lösung, die keine Fluorescenz mehr zeigt, mit verdünnter Schwefelsäure an. Ausbeute 2,6 g = 81 Proc. d. Th.

e) *Mit Ferricyankalium.* Man läßt zu einer Lösung von 3 g Styrolindigogelb in 150 ccm 2-proc. Natronlauge unter Rühren so lange gesättigte Ferricyankaliumlösung zufließen, bis die intensiv gelbgrüne Fluorescenz verschwunden ist. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fällt derselbe hellgelbe Niederschlag wie oben. Ausbeute 2,4 g = 76 Proc. d. Th.

Das so erhaltene Oxydationsprodukt krystallisiert aus Alkohol oder Eisessig in langen, haarfeinen, verfilzten orangen

Nadeln. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol scheint teilweise Veresterung einzutreten. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig zeigt ein bei 140° getrocknetes Produkt einen nicht sehr scharfen Zersp. von 185—187°. Die Substanz ist etwas hygroskopisch. Sie ist unlöslich in Bicarbonat, schwer löslich in Carbonat, leicht löslich in Natronlauge und zwar mit gelbgrüner Farbe. In fast allen anderen organischen Lösungsmitteln löst sie sich mit oranger bis hellbrauner Farbe. Sie gibt ebenso wie Styroldiisatin die Indopheninreaktion.

4,178 mg, 0,1408 g Subst.: 10,654 mg, 0,3596 g CO_2, 1,668 mg, 0,0524 g H_2O. — 5,408 mg, 0,1318 g Subst.: 0,322 (20°, 741 mm), 7,865 (17°, 737 mm) ccm N_2.

$C_{24}H_{16}O_5N_2$	Ber.	C 69,88	H 3,91	N 6,79
	Gef.	„ 69,55, 69,66	„ 4,47, 4,16	„ 6,76, 6,81.

Titration (mit Thymolblau): 0,1960 g Subst.: Ber. (für 2NaOH) 9,51 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Gef. 9,31 ccm.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Man gibt zu einer heißen Lösung von 3 g Oxydationsprodukt in 20 ccm Eisessig eine 1-proc. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 10-proc. Schwefelsäure. Es fällt sofort ein flockiger Niederschlag von 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus, der abfiltriert und nach gutem Waschen getrocknet wird. Ausbeute 3,5 g. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon krystallisiert nach einigem Stehen aus Eisessig in langen Nadeln, es ist ockergelb gefärbt und ebenso wie das Oxydationsprodukt hygroskopisch.

4,815, 4,799 mg Subst.: 10,653, 10,710 mg CO_2, 1,783, 1,929 mg H_2O. — 4,662, 4,579 mg Subst.: 0,560 (23°, 735 mm), 0,554 (27°, 744 mm) ccm N_2.

$C_{30}H_{20}O_8N_6$	Ber.	C 60,81	H 3,38	N 14,18
	Gef.	„ 60,34, 60,87	„ 4,14, 4,50	„ 13,40, 13,47.

Oxydation von Styrolindigogelb zur Styroldianthranilsäure.

Zu einer Lösung von 5 g Styrolindigogelb in 100 ccm 2-proc. Natronlauge gibt man 10 ccm 30-proc. Hydroperoxyd. Man läßt eine Stunde unter öfterem Umschütteln stehen und erwärmt zum Schluß noch $^1/_4$ Stunde auf dem Wasserbad. Man filtriert von geringen, violetten Flocken (0,015 g), die sich abgeschieden haben, ab — die intensiv gelbgrüne Fluorescenz ist verschwunden — und erhält ein klares,

schwach gelbbraun gefärbtes Filtrat. Dieses wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, es fällt ein farbloser, flockiger Niederschlag aus.

Der violette Körper löst sich — im Gegensatz zum Styrolindigo — in Alkohol mit roter Farbe und grüner Fluorescenz und färbt aus einer gelbbraunen Küpe wieder violett aus. Er wurde nicht näher untersucht. Das Hauptprodukt, 4,6 g, krystallisiert aus Alkohol oder Eisessig in Prismen, die meist zu Sternchen zusammengeballt sind. Es schmilzt bei 214—215°, zeigt in Alkohol und Äther eine kornblumenblaue Fluorescenz und ist mit Styroldianthranilsäure identisch.

Oxydation von Zwischenprodukt XVI zur Styroldianthranilsäure.

Zu einer Lösung von 2 g der Substanz in 100 ccm 2-proc. Natronlauge gibt man 5 ccm 30-proc. Hydroperoxyd und läßt unter öfterem Umschütteln eine Stunde lang stehen. Zum Schluß erwärmt man auf dem Wasserbad. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fällt ein weißer Körper, 1,5 g. Er krystallisiert aus Eisessig in drusig vereinigten Prismen und erwies sich in allen Eigenschaften — kornblumenblaue Fluorescenz, Schmelzp. 214—215° unter Braunfärbung — mit Styroldianthranilsäure identisch.

Oxydation von Anetholindigogelb.

3 g Anetholindigogelb werden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 5 ccm konz. Salpetersäure versetzt. Die Fluorescenz verschwindet, man erhält eine klare, hellbraune Lösung. Beim Eingießen in Wasser fällt ein gelber, flockiger Niederschlag, der filtriert, gut ausgewaschen und getrocknet wird. Ausbeute 2,8 g = 87 Proc. d. Th.

Er krystallisiert aus Alkohol oder Eisessig in ockergelben Nadeln und verhält sich vollkommen analog dem Oxydationsprodukt aus Styrolindigogelb.

5,262 mg Subst.: 13,126 mg CO_2, 2,187 mg H_2O. — 4,965 mg Subst.: 0,284 ccm N_2 (17°, 735 mm).

$C_{26}H_{20}O_6N_2$	Ber.	C 68,42	H 4,39	N 6,14
	Gef.	„ 68,03	„ 4,65	„ 6,51.

Bemerkungen über die Konstitution des Indigos auf Grund von Licht-Absorptionsmessungen;

von *G. Scheibe*, *H. Dörfling* und *J. Assmann*.

Mit 8 Figuren im Text.

[Aus dem Physikalisch-chemischen und Elektro-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 20. März 1940.)

In der vorangehenden Arbeit von R. Pummerer und H. Fiesselmann ist das Problem der Konstitution des Indigos an Hand des neuen Styrolindigos ausführlich diskutiert worden. Hiernach treten folgende Fragen zur experimentellen Entscheidung in den Vordergrund:

1. Hängt die Farbe des Indigos von seiner Struktur als *cis*- oder *trans*-Formel maßgeblich ab?

2. Kann man für den Indigo in seinen roten und blauen Lösungen zwei verschiedene Formelbilder angeben, die *nebeneinander* existieren und etwa je nach dem Medium ein veränderliches *Gleichgewicht* bilden?

3. Oder kann man für rote und blaue Form zwei *Grenzformeln* aufstellen, die zueinander im Verhältnis der *Mesomerie*[1]) stehen und deren Beteiligung an der Struktur je nach den äußeren Umständen, wie z. B. je nach dem Lösungsmittel, wechselnde Werte annehmen kann?

In dieser Richtung ist z. B. eine Ketonformel und eine Betainformel diskutiert worden.

4. Ist es möglich, daß die verschiedenen Farben einer niedermolekularen und einer höhermolekularen Form entsprechen, wie das z. B. für Polymethin-Farbstoffe von G. Scheibe und Mitarbeitern nachgewiesen worden ist[2])?

[1]) Über den Begriff der Mesomerie vgl. B. Eistert, Tautomerie und Mesomerie, F. Enke, Stuttgart, 1938, S. 189.

[2]) Vgl. G. Scheibe, Z. Ang. 50, 212 (1937); Kolloid-Z. 82, 1 (1938).

Am Indigo selbst sind Untersuchungen hierüber wegen der sehr geringen Löslichkeit nur schwer durchzuführen. Dagegen eignen sich die von R. Pummerer und H. Fiesselmann dargestellten Styrolindigos hierfür sehr gut, wie sie auch auf die Frage 1 eine Antwort zu geben vermögen.

Die Messungen wurden zum Teil mit einer lichtelektrischen Anordnung[1]), zum Teil mit dem Leitz-Photometer mit vorgesetztem Monochromator[2]) durchgeführt. Da die Farbstoffe teilweise sehr zersetzlich sind, wurden die Lösungen kalt bereitet und meist mehrmals mit frischen Lösungen kontrolliert. Die Absoluthöhe der Extinktionskurven ist in zwei Fällen mit Fehlern behaftet, bei Indigo wegen seiner außerordentlich geringen Löslichkeit, bei Safrolindigo wegen seiner Zersetzlichkeit, die Form der Kurven und die Lage des Absorptionsmaximums sind dagegen einwandfrei. Bei der Feststellung der relativen Lage der Absorptionsbanden in verschiedenen Lösungsmitteln wurden immer Messungen hintereinander mit der gleichen Apparatur durchgeführt, so daß die relative Lage gesichert ist.

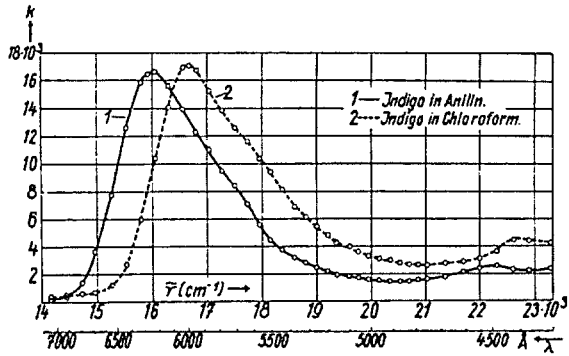


Fig. 1.

Vergleicht man die Absorptionskurven von Indigo, Styrolindigo, Anetholindigo und N,N'-Diäthylindigo (Fig. 1, 2, 3, 4), so ist weder in der Höhe noch in der Halbwertsbreite, noch in der allgemeinen Form der Kurven ein wesentlicher Unter-

[1]) Vgl. Dissertation von E. Rager, München 1936.
[2]) Vgl. Dissertation von H. Ecker, München 1939.

schied festzustellen. Sogar der etwas steilere Abfall nach langen Wellen und die schwache Andeutung eines Bandes auf dem Abfall nach kurzen Wellen ist überall vorhanden. Nur beim Indigo selbst ist in *Amylalkohol* der steilere Abfall

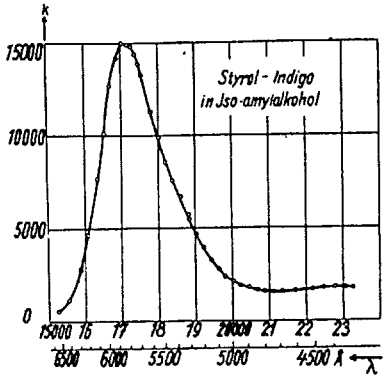


Fig. 2.

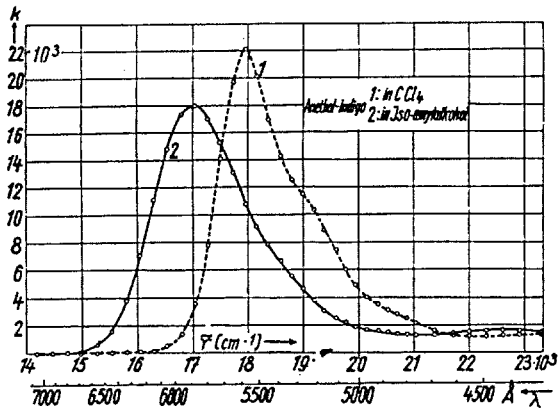


Fig. 3.

nach langen Wellen nicht zu finden, während er in CCl_4, $CHCl_3$, C_6H_6 und Anilin vorhanden ist. Wegen der außerordentlich kleinen Löslichkeit des Indigos ist die Konzentration der Indigolösungen nicht mit der gleichen Genauigkeit herstellbar, wie bei den anderen Farbstoffen. Die Höhe der Extinktion ist mit einem unbekannten Faktor zu multiplizieren!

Weiterhin erscheint bei allen Farbstoffen ein sehr schwaches Band am violetten Ende des Spektrums. Auch die Unterschiede in der Lage des Maximums im Spektrum bei den verschiedenen Farbstoffen sind nur klein und in

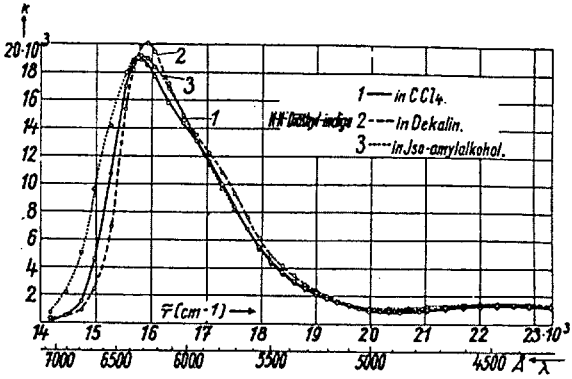


Fig. 4.

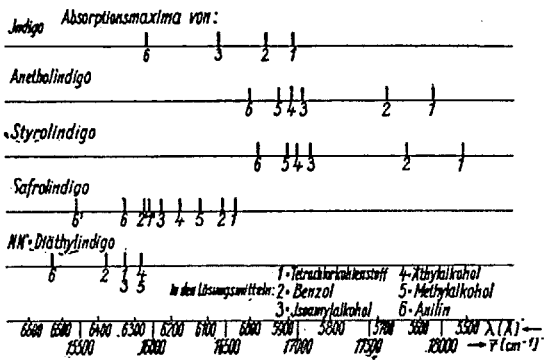


Fig. 5.

der Größenordnung der Verschiebungen, wie sie auch durch die verschiedenen Lösungsmittel beim gleichen Farbstoff hervorgerufen werden (Fig. 5). Die etwas kurzwelligere Lage der Absorption von Styrol- und Anetholindigo gegenüber Indigo kann nicht mit der *cis*- und *trans*-Form in Zusammenhang gebracht werden, da der Safrolindigo sogar langwelliger als Indigo liegt. Diese Ähnlichkeit bedeutet also, daß der

Styrolindigo (und Anetholindigo), für den die *cis*-Formel durch Pummerer und Fiesselmann sicher nachgewiesen ist, den gleichen Chromophor besitzt, wie der Indigo selbst. Man kann daher zur Frage 1 nur den Schluß ziehen, daß entweder auch der Indigo selbst die *cis*-Form hat oder daß auf die Licht*absorption* die *cis*- und *trans*-Konfiguration keinen wesentlichen Einfluß hat. Für die *Lage* des Maximums ist tatsächlich auch bei anderen Verbindungen die *cis*- und *trans*-Konfiguration von nur untergeordnetem Einfluß, wie aus den Messungen an *cis*- und *trans*-Stilben von Smakula und Wassermann hervorgeht[1]). Hier ist allerdings die *Höhe* der langwelligsten Bande bei der *cis*-Form um die Hälfte niedriger[2]).

Die Entscheidung der Frage 2 und 3 konnte ebenfalls mittels der Absorptionsspektren getroffen werden. Liegen in den roten und blauen Lösungen zwei verschiedene Konstitutionen vor, die sich durch die Anordnung der Atome unterscheiden (Tautomere) oder zwei verschiedene Formen, die sich durch die Zahl der Moleküle, die eine Absorptionseinheit bilden, unterscheiden, so haben wir es mit einem Gleichgewicht zu tun, bei dem die beiden beteiligten Komponenten je ein charakteristisches Absorptionsspektrum besitzen. Werden die äußeren Bedingungen so gestaltet, daß von beiden Komponenten meßbare Mengen vorhanden sind, dann setzt sich das Absorptionsspektrum eines solchen Gemisches anteilig aus den Absorptionsspektren der reinen Komponenten zusammen[3]).

Hätte man es also im Fall des Indigos mit einer „roten" und mit einer „blauen" Form zu tun, die z. B. in nahezu reiner Form in Tetrachlorkohlenstoff (rot) und in Methylalkoholwassergemisch (blau) vorliegen, so könnten sich Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische finden, bei denen „rote" und „blaue" Form etwa in gleichen Mengen vorhanden wären. Wie sich aus der geometrischen Zusammensetzung

[1]) Ph. Ch., A. 155, 353 (1931).

[2]) Zur Erklärung vgl. Th. Förster, Z. El. Ch. 45, 559 (1939). Über die Absorption von stereoisomeren Farbstoffen vgl. G. Scheibe, Z. Ang. 52, 634 (1939).

[3]) Vgl. G. Scheibe, Z. Ang. 50, 215 (1937).

einer „roten" und „blauen" Kurve ergibt, müßten dann entweder die beiden Maxima noch getrennt erscheinen oder es müßte zum mindesten bei zu naher Lage der Kurven eine wesentliche Vergrößerung der Halbwertsbreite auftreten. Ferner sollten sich die für die beiden Formeln charakteristischen Kurven in den Gemischen anteilmäßig so zusammensetzen, daß alle diese Kurven nahezu durch *einen* Schnittpunkt laufen.

Nun ist die Löslichkeit des Indigos so gering, daß hier eine experimentelle Entscheidung nicht möglich ist. Dagegen ist bei Anetholindigo und Styrolindigo die Löslichkeit hierzu ausreichend. Es tritt nun die Frage auf, wie weit solche Resultate vom Anethol- oder Styrolindigo auf den Indigo übertragen werden können. Wenn die Verschiebungen der Absorptionsbanden in verschiedenen Lösungsmitteln für 2 Stoffe den gleichen Charakter haben, so kann bestimmt angenommen werden, daß der Vorgang, der diese Verschiebung verursacht, der gleiche ist. Wir haben daher die Verschiebung von Indigo, Anetholindigo und Styrolindigo in 4 Lösungsmitteln, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Isoamylalkohol und Anilin gemessen. Wie die Tab. 5 zeigt, sind die Verschiebungen durch Lösungsmittel beim Indigo, Anetholindigo und Styrolindigo in der gleichen Größe und Reihenfolge. Schlüsse an dem einen Farbstoff können also auf die anderen übertragen werden. Es gibt, wie die Verschiebungen zeigen, also bei allen 3 Molekülen „rote" und „blaue" Form. Beim Indigo, Anetholindigo und Styrolindigo sieht man, daß in den verschiedenen Lösungsmitteln die Absorptionskurven fast genau die gleiche Form haben, z. B. liegt bei Anetholindigo die Kurve in äthylalkoholischer Lösung zwischen der in methylalkoholisch-wäßriger Lösung und der in Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol, wobei von einer Verbreiterung, also einer Zusammensetzung aus zwei einzelnen Kurven nichts zu bemerken ist (Fig. 6). Noch besser läßt sich das an Gemischen zweier mischbarer Flüssigkeiten als Lösungsmittel für den Farbstoff zeigen, z. B. bei Tetrachlorkohlenstoff und Amylalkohol. Das Maximum für Anetholindigo liegt in reinem Tetrachlorkohlenstoff bei 17950 cm^{-1} (5570 Å), in reinem

Isoamylalkohol bei 17040 cm^{-1} (5860 Å). In Gemischen dieser beiden Lösungsmittel kann man je nach dem Mengenverhältnis das Absorptionsmaximum an jede beliebige Stelle

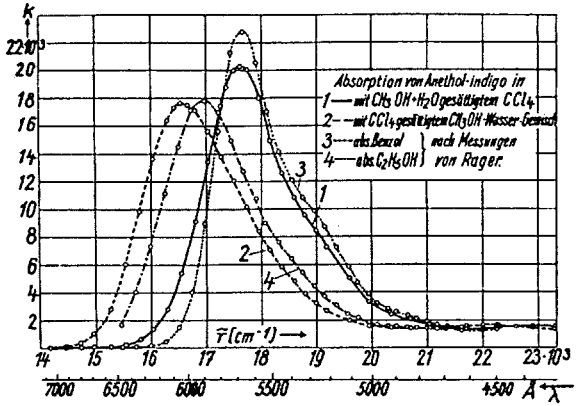

k
Absorption von Anethol-Indigo in
1 — mit CH_3OH+H_2O gesättigtem CCl_4
2 — mit CCl_4 gesättigtem CH_3OH-Wasser-Gemisch
3 — als Benzol } nach Messungen
4 — als C_2H_5OH } von Rager.
$\bar{\nu}$ (cm⁻¹)
λ

Fig. 6.

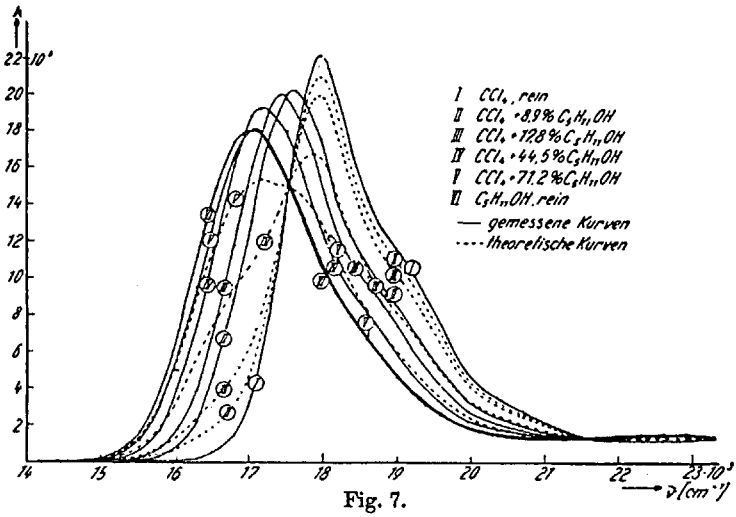

I CCl_4, rein
II CCl_4 + 8,9 % $C_4H_{11}OH$
III CCl_4 + 12,8 % $C_4H_{11}OH$
IV CCl_4 + 44,5 % $C_4H_{11}OH$
V CCl_4 + 71,2 % $C_4H_{11}OH$
VI $C_4H_{11}OH$, rein
— gemessene Kurven
···· theoretische Kurven
ν (cm⁻¹)

Fig. 7.

rücken, wobei die Kurve kontinuierlich von der niedrigeren und etwas breiteren in Amylalkohol zu der höheren und schmäleren in Tetrachlorkohlenstoff übergeht, wie Fig. 7 zeigt. Würde in den Lösungsmittelgemischen ein Gleich-

gewicht zweier Formen („rot" in Tetrachlorkohlenstoff, „blau" in Amylalkohol) vorliegen, so müßten Kurven von der Form der gestrichelten auftreten, die niedriger und breiter wären und vor allem alle durch einen Punkt laufen müßten[1]). Da das nicht der Fall ist, kann man mit Sicherheit sagen, daß die Veränderung der Farbe in den verschiedenen Lösungsmitteln auf einen Lösungsmitteleinfluß zurückgeführt werden muß, der sich *nicht* durch tautomere Formeln oder durch Formeln verschiedener Molekulargröße erklären läßt. Beim Indigo ist von R. Kuhn durch Molekulargewichtsbestimmung in blauen Lösungen eine Doppelmolekülbildung nachgewiesen worden. In der vorliegenden Arbeit von R. Pummerer und H. Fiesselmann ist bereits durch Molekulargewichtsbestimmung gezeigt, daß in den „blauen" Lösungen des Styrolindigos wie in den roten nur das einfache Molekulargewicht vorliegt. Dies ist kein Widerspruch, da auch Assoziation ohne optische Änderung möglich ist. Von uns ist nämlich an anderer Stelle[2]) bei Polymethinfarbstoffen gezeigt worden, daß bei ein und demselben Farbstoff je nach den Lösungsmitteln sowohl optisch wirksame als auch optisch unwirksame Assoziationen möglich sind. Bei dem von Kuhn untersuchten Fall handelt es sich demnach um einen optisch unwirksamen Fall.

Wie wir bereits in unserer 1. Mitteilung über die Farbe des Styrolindigos mitgeteilt haben[3]), läßt sich auch durch Messung des Verteilungskoeffizienten feststellen, ob die „blauen" und die „roten" Lösungen *verschiedenes* Molekulargewicht haben.

Hat eine leicht lösliche Substanz Gelegenheit, sich gleichzeitig in zwei verschiedenen, nicht mischbaren Flüssigkeiten zu lösen, dann gilt für das Verhältnis der Konzentrationen, sofern keine Komplikationen durch Doppelmolekülbildungen eintreten:

$$\text{(I)} \qquad \frac{c_1}{c_2} = L_{12};$$

[1]) Vgl. Z. Ang. 50, 215 (1937). Der Schnittpunkt brauchte wegen der Lösungsmitteleinflüsse nicht sehr scharf zu sein, aber keinesfalls könnte eine derartige Parallelverschiebung der Kurven beobachtet werden, wie sie die Messung ergibt.

[2]) Vgl. G. Scheibe, Kolloid-Z. 82, 1 (1938).

[3]) G. Scheibe, Z. Ang. 50, 212 (1937).

d. h. die Substanz verteilt sich auf die beiden Flüssigkeiten ohne Rücksicht auf die Gesamtmenge der einzelnen Flüssigkeiten immer so, daß das Verhältnis der Konzentrationen konstant ist. Die für dieses Gleichgewicht charakteristische Konstante L_{12} bezeichnet man als den Verteilungskoeffizienten.

Im Falle, daß sich verschiedene Molekülarten zwischen den zwei Flüssigkeiten verteilen, wobei die Substanz im Lösungsmittel 2 z. B. zu Doppelmolekeln assoziiert sei, erhält man

(II) $$L' = \frac{c_1}{\sqrt{c_2}} = \text{const}$$

bzw.

(III) $$L'' = \frac{\sqrt{c_1}}{c_2} = \text{const},$$

falls die Doppelmolekeln im Lösungsmittel 1 vorherrschen.

Es galt also, zwei nicht mischbare Lösungsmittel zu finden, in denen der Anetholindigo den bekannten Farbunterschied aufweist und zuerst für jedes Lösungsmittel die Extinktionskurve aufzunehmen (Fig. 6). Sodann kann man die Verteilung durch kräftiges Schütteln der beiden Lösungsmittel vornehmen und nach der Trennung der beiden Komponenten für verschiedene Konzentrationen rückwärts aus der Extinktionskurve den Zahlenwert dieser Konzentrationen bestimmen und ihr Verhältnis errechnen.

Als zwei nicht mischbare Flüssigkeiten erwiesen sich Dekalin, in dem sich der Anetholindigo rot löst, und Methylalkohol, bei dem die Lösung blau gefärbt ist. Zur Messung waren sie jedoch nicht geeignet, da der Methylalkohol den Farbstoff so stark aus dem Dekalin herauszieht, daß dieses vollkommen farblos erschien. Es wurde deshalb eine Mischung von Methylalkohol + Wasser im Volumverhältnis 3 : 1 (blaue Lösung) und Tetrachlorkohlenstoff (rote Lösung) verwendet.

Da natürlich die Möglichkeit besteht, daß sich der Tetrachlorkohlenstoff im Methylalkohol-Wassergemisch etwas löst und umgekehrt, wurden beide Flüssigkeiten zunächst kräftig miteinander durchgeschüttelt und nach der Trennung im Scheidetrichter die nunmehr gesättigten Anteile als „reine" Lösungsmittel behandelt.

Sodann wurde der Verteilungskoeffizient für fünf verschiedene Konzentrationen bestimmt; bei dreien war dabei das Verhältnis der Mengen der Lösungsmittel 1:1, bei den zwei anderen 3:1 bzw. 1:3. Die Konzentration wurde jeweils

als Mittelwert von 7 über den gesamten Spektralbereich verteilten Meßpunkten festgestellt. In der nachfolgenden Tabelle sind bereits diese Mittelwerte der Rechnung zugrundegelegt; L_{12} ist im Sinne der Gleichung (I) ausgewertet, während L' unter Zugrundelegung von Gleichung (II) und L'' von Gleichung (III) errechnet sind.

Die Indices 1 und 2 beziehen sich auf das Methylalkohol-Wassergemisch (1) und den Tetrachlorkohlenstoff (2).

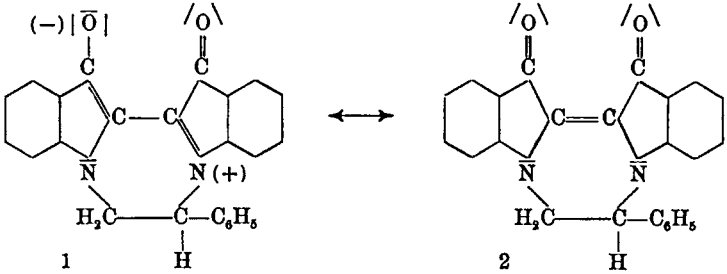
Lösungsmittel 1 / Lösungsmittel 2	$\frac{c_1}{c_2}$	L_{12}	L'	L''
	0,000200 / 0,000112	1,78	0,0188	126
1 / 1	0,000529 / 0,000300	1,76	0,0311	76,7
	0,000992 / 0,000565	1,76	0,0417	55,8
3 / 1	0,000344 / 0,000187	1,84	0,0251	99,3
1 / 3	0,000277 / 0,000158	1,76	0,0220	105

Während die Werte für L_{12} bis auf wenige Prozente Meßfehler um einen konstanten Wert streuen, weisen die Werte für L' und L'' einen deutlichen Gang auf. Damit ist einwandfrei bewiesen, daß zumindest beim Anetholindigo der Farbunterschied nicht eine Folge verschiedener Molekülgröße ist, sondern lediglich auf einen Lösungsmitteleinfluß zurückgeführt werden kann.

Die theoretischen Kurven sind berechnet für die anteilmäßige Zusammensetzung der Lichtabsorption aus blauer und roter Form nach einem Gleichgewicht. Hierbei ist angenommen, daß die Mengen der beiden Formen proportional den Mengen der beiden Lösungsmittel im Gemisch sind. Es wird deutlich, daß die gemessenen Kurven nichts von dem Vorliegen eines solchen Gleichgewichts zweier verschiedener Formen zeigen. Sie zeigen vielmehr, daß ein kontinuierlicher Übergang der beiden Formen ineinander vorliegen muß.

Von Arndt und Eistert sind verschiedene mesomere Formeln für den Indigo aufgestellt worden[1]).

Wir möchten nun versuchsweise die „rote" und die „blaue" Form des Indigos Zuständen zuordnen, die sich jeweils der einen oder anderen mesomeren Formel nähern. Mesomere Zustände sind bekanntlich Überlagerungen mehrerer formelmäßig darstellbarer Strukturen, deren Energiegehalt jedoch tiefer liegt als der der einzeln formelmäßig darstellbaren Strukturen. Der Energiegehalt kann nun durch Wechselwirkung mit der äußeren Umgebung, z. B. durch die Kräfte der Lösungsmittelmoleküle, verschoben werden und es können daher durch die Lösungsmittel mesomere Zustände durch Lösungsmitteleinflüsse mehr in Richtung auf die eine oder andere Grenzformel verschoben werden. So wird vor allem auch eine kontinuierliche Verschiebung von Absorptionskurven durch verschiedene Lösungsmittel und auch durch Gemische von Lösungsmitteln gut erklärt. Von den verschiedenen möglichen mesomeren Strukturen für den Styrolindigo möchten wir nur folgende zwei herausheben[2]), und zwar soll in der „blauen" Form die Struktur 1,



in der „roten" die Struktur 2 überwiegen. Zur Begründung führen wir an: Struktur 1 ist betainartig und besitzt den stärkeren Dipol. Infolgedessen wird diese Form in Lösungs-

[1]) Vgl. B. Eistert, Tautomerie und Mesomerie, F. Enke, Stuttgart, 1938, S. 189.

[2]) Da derartige Formelbilder sicher nur ein rohes Abbild der wahren Elektronenstruktur ergeben und genauere Anhaltspunkte vorläufig fehlen, mögen diese beiden Bilder als Beispiele genügen.

mitteln mit stärkerem Dipol durch Induktionswirkung begünstigt (Wasser–Alkohol). Daß die elektrostatischen Kräfte tatsächlich eine Rolle spielen, kann man aus der Verschiebung der Absorptionsbande im Gemisch Amylalkohol–Tetrachlorkohlenstoff entnehmen[1]). Zusätze kleiner Mengen Amylalkohol zur Tetrachlorkohlenstofflösung haben eine viel stärkere Wirkung als umgekehrt Zusätze kleiner Mengen Tetrachlorkohlenstoff zur Amylalkohollösung (Fig. 8). Fehlen

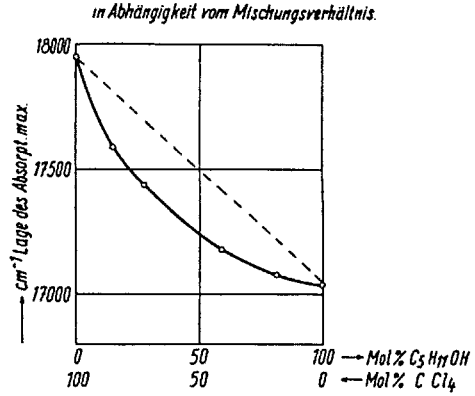
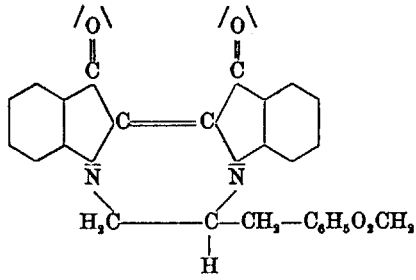


Fig. 8.

starke Felder von Dipolen, wie z. B. im Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol, so ist die Ketonform bevorzugt, die wir den „roten" Lösungen zuschreiben möchten. Hiermit stimmt überein, daß in Gasform, wo keine Felder vorhanden sind, der Indigo bekanntlich rot erscheint.

Es sind nun noch zwei weitere Farbstoffe untersucht worden, die sich den verschiedenen Lösungsmitteln gegenüber merklich anders verhalten. Dies gilt zunächst vom *Safrolindigo*, dessen Formel die untenstehende ist und bei dem man in gleicher Weise eine Halbbetainformel und eine Ketonformel schreiben kann.

[1]) Über die Schlüsse, die aus der Verschiebung von Absorptionsbanden auf die wirkenden Kräfte gezogen werden können vgl. G. Scheibe, B. 58, 591 (1925).



Insgesamt ist die Lage der Absorption beim Safrolindigo sogar noch etwas langwelliger als beim Indigo selbst, im Gegensatz zum Anethol- und Styrolindigo. Ferner ist zwar die Lage in Tetrachlorkohlenstoff und Benzol am kurzwelligen, in Anilin am langwelligen Ende, aber insgesamt ist die Lage in den verschiedenen Lösungsmitteln stärker zusammengedrängt und außerdem kommen bei den Alkoholen gegenüber dem Indigo und dem Anethol- und Styrolindigo Umstellungen vor. Schließlich ist das Absorptionsband des Safrolindigos deutlich breiter und läßt auch in einigen Lösungsmitteln deutlich zwei fast gleich hohe Banden erkennen. Die Lage des etwas niedrigeren Nebenbandes ist stets langwelliger und ist für Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Anilin, wo sie deutlich abgesetzt ist, in der Fig. 5 gestrichelt angedeutet. Man muß hieraus schließen, daß der Abstand des Benzolkerns um eine weitere CH_2-Gruppe vom eigentlichen Farbstoffgerüst wesentliche Änderungen hervorbringt.

In ähnlicher Weise fällt das Verhalten des *N,N'-Diäthylindigos* aus der Reihe heraus. Hier ist die Lage der Absorption nochmals nach langen Wellen verschoben und die Lage in den verschiedenen Lösungsmitteln noch stärker zusammengedrängt. Dabei ist hier das Absorptionsband genau so einfach wie bei Indigo, Anethol- und Styrolindigo.

Hingewiesen sei noch auf die Tatsache, daß die Lage der Absorption in Anilin für alle untersuchten Farbstoffe in deutlichem Abstand von den anderen Lösungsmitteln nach der langwelligen Seite zu liegt. Es ist mit dem vorliegenden Versuchsmaterial natürlich nicht möglich alle diese Einzelheiten völlig zu erklären.

Als Ergebnis der Untersuchung kann man folgendes zusammenfassen. 1. Das Molekulargewicht des Indigos und seiner Derivate steht nicht im Zusammenhang mit der Farbänderung in verschiedenen Lösungsmitteln.

2. Die Farbänderung ist nicht die Folge der Umlagerung zweier getrennt formulierbarer Formen. Sie ist vielmehr zu erklären durch Verschiebung der Elektronenwolken innerhalb des Moleküls unter der Einwirkung der verschiedenartigen Lösungsmittelmoleküle.

3. Die Lösungsmittelmoleküle, deren Dipol am stärksten nach außen wirksam wird (Alkohole), verschieben die Absorption am meisten nach langen Wellen. In Gemischen von dipollosen Lösungsmitteln (Tetrachlorkohlenstoff, Benzol) mit dipolhaltigen (Alkohole) haben die dipolhaltigen Lösungsmittel die stärkere Affinität zum Farbstoffmolekül.

Über Inhaltsstoffe von Ampelopsis meliaefolia Kudo (Haku-Tya);

von *Munio Kotake* und *Takashi Kubota*.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Kaiserlichen Universität Osaka.]

(Eingelaufen am 30. März 1940.)

„Haku-Tya“ wird in der Provinz Fukuken (China) produziert und von Laien als Arzneimittel oder als Genußmittel gern gebraucht. Der Name „Haku-Tya“ stammt eigentlich aus Formosa. Es handelt sich um Blätter einer Pflanze, die erst von S. Kudo wissenschaftlich als Ampelopsis meliaefolia Kudo bezeichnet wurde.

Wir haben zwei krystallisierte Substanzen aus einem heißen Wasserextrakt der Blätter als Bleisalze isoliert, die durch fraktionierte Krystallisation aus warmem Wasser voneinander getrennt wurden. Die eine krystallisiert aus verdünntem Alkohol in gelben Nadeln vom Schmelzp. 350°, die andere aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 245 bis 246°.

1. Myricetin.

Die gelben Nadeln wurden auf Grund der folgenden experimentellen Daten als Myricetin $C_{15}H_{10}O_8$ sicher festgestellt; der Stoff färbt sich mit Magnesium und Salzsäure violettrot, mit Eisenchlorid orangerot und löst sich in Alkalien mit blauer Farbe, die beim Stehen dunkelorange wird. In Eisessig mit Schwefelsäure entsteht ein orangerotes Sulfat.

Die gelbe Substanz liefert folgende Derivate:

	Schmelzp. C
Acetat	212—213°
Benzoat	253°
Pentamethyl-äther	139—140°
Acetyl-pentamethyl-äther . .	168°
Hexamethyl-äther	153—154°

Beim Schmelzen mit Kali liefert die gelbe Substanz Phloroglucin und Gallussäure; beim Erwärmen ihres Hexamethyläthers mit alkoholischem Kali wird Methoxyfisetoldimethyläther erhalten.

2. Ampelopsin.

Die farblose Substanz vom Schmelzp. 245—246° färbt sich mit Magnesium und Salzsäure violettrot, ihre alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid violett gefärbt, um beim Stehen dunkelorange zu werden. Die Lösung dieser Substanz wird durch Baryt bläulich und durch Bleiacetat farblos gefärbt. Die Eisessiglösung färbt sich mit konz. Schwefelsäure gelb, ohne daß dabei ein Oxoniumsalz gefällt wird. Ampelopsin ist optisch inaktiv.

Nach der Analyse kommt der Verbindung die Formel $C_{15}H_{12}O_8$ zu; sie enthält $2\,^1/_2$ Mole Krystallwasser. Beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid und Pyridin liefert sie ein *Hexaacetat* $C_{27}H_{24}O_{14}$ und mit Benzoylchlorid und Pyridin ein *Hexabenzoat* $C_{57}H_{42}O_{14}$.

Durch erschöpfende Methylierung mit Diazomethan entsteht ein Pentamethyläther $C_{20}H_{22}O_8$, der noch eine sekundäre Alkoholgruppe enthält. Diese läßt sich acetylieren. Bei unvollständiger Methylierung mit Diazomethan erhält

man außer dem Pentamethyläther noch einen Tetramethyläther. Durch Dimethylsulfat und Alkali läßt sich vollständige Methylierung erreichen.

Auf Grund dieser Feststellungen muß die aus „Haku-Tya" erhaltene farblose Substanz ein neues Flavonderivat darstellen, das wir als „Ampelopsin" bezeichnet haben.

Spaltung des Ampelopsins und Synthese eines Chalkons.

Durch Kalischmelze wurden aus Ampelopsin *Phloroglucin* und *Gallussäure*, und durch Oxydation mit Kaliumpermanganat aus Pentamethyl-ampelopsin *Trimethylgallussäure* in guter Ausbeute gewonnen.

Durch Umsetzung des Hexamethyl-ampelopsins mit methylalkoholischem Kali wurde ein schwach gelblich gefärbter Körper vom Schmelzp. 147° gewonnen, der nach der Analyse mit Hexamethyl-ampelopsin isomer ist. Dieses Isomere hat eine phenolische Hydroxylgruppe und eine Doppelbindung und zeigt mit konz. Schwefelsäure Halochromie. Sein Absorptionsspektrum besitzt zwei Maxima bei 330 mμ und 240 mμ. All dies macht es wahrscheinlich, daß hier ein Chalkonderivat vorliegt, da Flavanone durch Einwirkung von Alkali allgemein unter Ringspaltung in Chalkone übergehen.

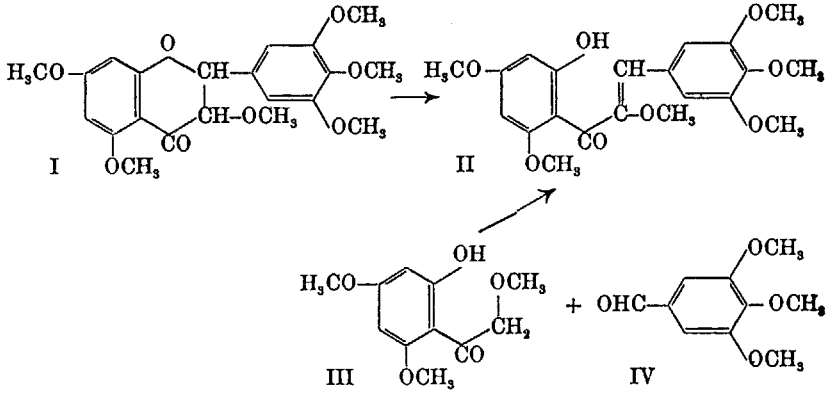
Die Spaltungsprodukte durch Kalischmelze und die Oxydationsprodukte mit Kaliumpermanganat weisen darauf hin, daß das hier erhaltene Chalkon *2'-Oxy-4',6',3,4,5-pentamethoxy-α-methoxy-chalkon* ist.

Um dies sicher festzustellen, wurde durch Kondensation von 2-Oxy-4,6-dimethoxy-ω-methoxy-acetophenon (III) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (IV), der durch Behandlung des Myricetins mit 10-proc. alkoholischer Kalilauge erhalten wurde, ein Chalkon synthetisiert, welches mit dem aus Ampelopsin erhaltenen als identisch erwiesen wurde.

Damit ist für den Hexamethyläther die Formel I und für das isomere Chalkon II sichergestellt.

Vom Typ des 3-Oxyflavanons oder Hydroflavanols wurde bis heute nur das *Fustin* gefunden und durch die Unter-

suchung von Oyamada[1]) wurde klargestellt, daß dieser Typus durch Alkali eine eigenartige Spaltung erfährt, wenn die Hydroxylgruppe an C_3 nicht besetzt ist.

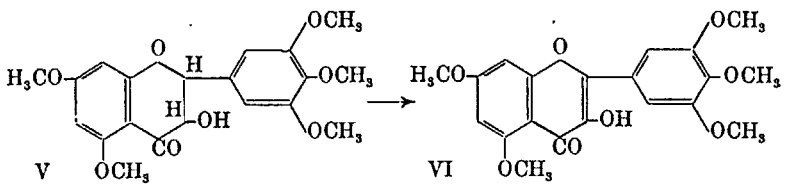


Pentamethyl-ampelopsin (V) wird, im Einklang damit durch Alkali in folgender Weise gespalten.

Es entsteht ein Flavon $C_{20}H_{20}O_8$, welches eine phenolische Gruppe hat, und dessen Schmelzpunkt mit dem von *3-Oxy-5,7,3',4',5'-pentamethyl-myricetin*[2]) (VI) übereinstimmt. In der Tat wurde durch Methylierung 3,5,7,3',4',5-Hexamethylmyricetin erhalten.

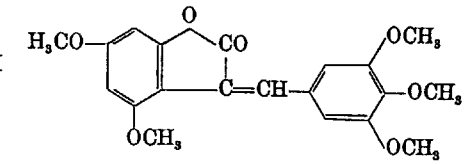
Daneben ist ein ungesättigtes Lacton $C_{20}H_{20}O_7$ (VII) entstanden. Diese Reaktion des Ampelopsins durch Alkali entspricht genau der Umwandlung des Fustins in 3-Oxytrimethylfisetin und Trimethylhazeinsäure.

Um diesen Spaltungsmechanismus genau klarzustellen, wurde die Reaktion stufenweise verfolgt.



[1]) Ann. 538, 44 (1939).

[2]) A. G. Perkin u. Hummel, Soc. 77, 424 (1900); A. Sonn, B. 58, 1109 (1925).

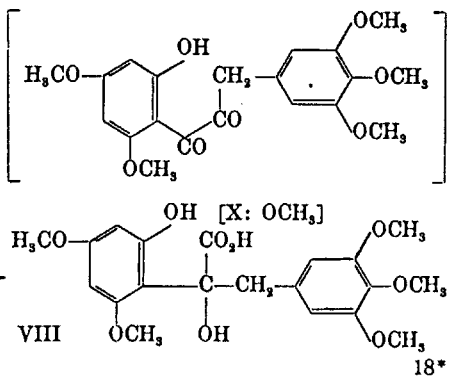
VII 

Beim Erwärmen von Pentamethyl-ampelopsin (V) mit 10-proc. methylalkoholischem Kali wird in 88—93-proc. Ausbeute eine Verbindung erhalten, die mit dem Pentamethyl-ampelopsin stereoisomer sein muß. Sie wird als Pentamethyl-*epi*-ampelopsin bezeichnet. Bei weiterer Einwirkung von 10-proc. Kalilauge wurde daraus in 80-proc. Ausbeute eine Säure, *Pentamethyl-ampelopsinsäure* (VIII), gewonnen, die beim Umkrystallisieren leicht in ein Lacton $C_{20}H_{22}O_8$, Pentamethyl-ampelopsin-lacton (IX), übergeht.

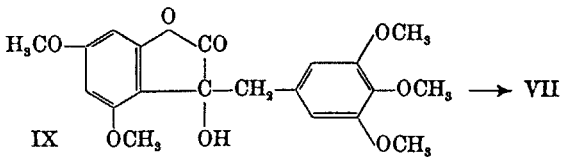
Dieses Lacton verwandelt sich unter Wasserabspaltung in das oben erwähnte ungesättigte Lacton, *Anhydro-pentamethyl-ampelopsin-lacton* (VII).

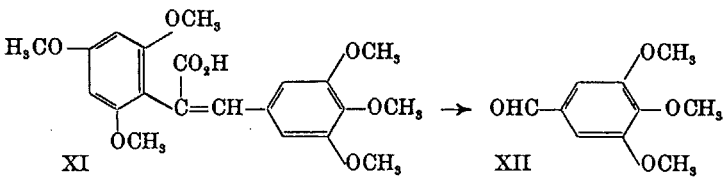
Der mit Diazomethan bereitete Hexamethyl-ampelopsinsäure-methylester liefert durch Hydrolyse mit Kalilauge Hexamethyl-ampelopsinsäure (X), und durch Wasserabspaltung mit alkoholischer Salzsäure *Anhydro-hexamethyl-ampelopsinsäure-methylester*.

Durch Ozonabbau wurde sowohl aus Anhydro-pentamethyl-ampelopsinsäure-lacton (VII) als auch aus Anhydro-hexamethyl-ampelopsinsäure (XI) Gallusaldehyd-trimethyläther gewonnen.

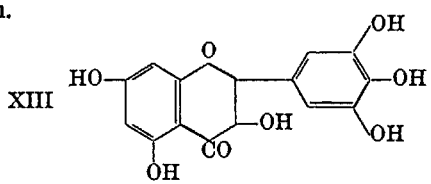


Dehydrierung des Pentamethyl-ampelopsins (IV) zu Pentamethyl-myricetin (VI) tritt nicht nur durch alkoholisches Kali, sondern auch durch Palladium und Zimtsäure ein. In schwach alkalischem Medium tritt der Hauptsache nach nur Dehydrierung, nicht aber Anhydridbildung auf.





Die angeführten Reaktionen des Ampelopsins lassen sich alle durch die Formel XIII gut erklären. Es wurde daher die Synthese des Methyläthers von Ampelopsin vorgenommen.



Durch Einwirkung alkoholischer Salzsäure auf 2′-Oxy-4′,6′,3,4,5-pentamethoxy-α-methoxy-chalkon (II) wurde unter Ringschluß der mit Pentamethyl-ampelopsin (VI) stereoisomere Körper, der durch kurzdauernde Alkalibehandlung aus ihnen entsteht, erhalten.

Unter gewissen Bedingungen ließ sich auch die 6. Methylgruppe erhalten und so das epimere Hexamethyl-ampelopsin (I) gewinnen.

Daß die Isomerie der beiden Penta- und Hexa-methyläther eine sterische und durch Konfigurationsänderung an C_2 und C_3 bedingt ist, ergibt sich aus der Übereinstimmung der U.V.-Absorptionsspektren mit einem Maxium bei 290 mμ.

Da Ampelopsin optisch inaktiv ist, liegen offenbar die beiden möglichen Racemverbindungen vor.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung von Ampelopsin.

„Haku-Tya" wurde mit der 5-fachen Menge Wasser 1 Stunde lang gekocht, heiß filtriert und eine Nacht stehen gelassen, wobei sich aus dem Filtrat eine schmutzig gelb gefärbte Masse abschied. Sie wurde abfiltriert, an der Luft getrocknet und in der 3-fachen Menge 95-proc. Alkohols in der Wärme gelöst, abfiltriert und stehen gelassen. Aus dem Filtrat schieden sich gelblichweiße Krystalle ab. Rohausbeute 135 g aus 1 kg „Haku-Tya".

Dieses Rohprodukt wurde in der 15-fachen Menge heißen Wassers gelöst, mit der halben Menge Eisessig versetzt, das Ganze zum Sieden gebracht, unter Umrühren mit Bleiessig (75 g basisches Bleiacetat auf 100 g Material) gefällt und vom dabei entstandenen orangeroten Niederschlag heiß abfiltriert.

Der Niederschlag wurde nach dem Waschen mit warmem Wasser, in Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff entbleit, das Filtrat vom Bleisulfid wurde eingedampft und der Rückstand mit Alkohol erschöpfend extrahiert. Dieser Extrakt wurde eingeengt, wobei sich beim Zusatz einer kleinen Menge Wasser eine gelbe Krystallisation von *Myricetin* abschied.

Das Filtrat vom Bleiniederschlag wurde in der Wärme mit Schwefelwasserstoff entbleit und durch Einleiten von Luft von Schwefelwasserstoff befreit. Aus dieser Lösung schieden sich beim Abkühlen reichlich farblose Nadeln ab. Schmelzp. 240—242°. Ausbeute 7,4 Proc. vom Ausgangsmaterial. Nach dem Umkrystallisieren erst aus Alkohol, dann aus Wasser steigt der Schmelzpunkt auf 245—246°.

3,498, 4,464 mg Subst. (lufttrocken): 6,256, 8,032 mg CO_2, 1,488, 1,961 mg H_2O. — 62,349 mg, 0,0789 g Subst.: 7,965 mg, 0,0102 g H_2O.

$C_{15}H_{12}O_8 \cdot 2^1/_2 H_2O$ Ber. C 49,31 H 4,93 H_2O 12,33
Gef. „ 48,77, 49,07 „ 4,76, 4,92 „ 12,77, 12,92.

Im Toluoldampfbad mit Phosphorpentoxyd getrocknete Substanz:

3,096, 3,987 mg Subst. (bei 110° über P_2O_5 getr.): 6,430, 3,275 mg CO_2, 1,183, 1,612 mg H_2O. —

$C_{15}H_{12}O_8$ Ber. C 56,62 H 3,70
Gef. „ 56,60, 56,60 „ 4,27, 4,52.

Hexaacetyl-ampelopsin.

1. 0,8 g Ampelopsin wurden in 2 ccm Pyridin und 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, 2 Tage lang stehen gelassen. Der mit Wasser abgeschiedene Niederschlag wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 173—174°.

2. 1 g Ampelopsin wurde in 10 ccm Essigsäureanhydrid suspendiert und mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt, wobei die Substanz sich mit gelber Farbe löste, und über Nacht stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 174—175°. Mit Eisenchlorid tritt keine Färbung auf, aber mit Magnesium und Salzsäure eine violettrote Farbe.

3,393, 3,891 mg Subst.: 7,033, 8,101 mg CO_2, 1,297, 1,565 mg H_2O.

$C_{37}H_{24}O_{14}$	Ber.	C 56,64	H 4,25
	Gef.	„ 56,53, 56,78	„ 4,28, 4,23.

Hexabenzoyl-ampelopsin. 1 g Ampelopsin wurde in 3 ccm Pyridin unter Zusatz von 3 g Benzoylchlorid 2 Tage lang stehen gelassen und das Gemisch in Wasser eingegossen. Die dabei abgeschiedene Fällung wurde mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 174°.

3,568, 3,710 mg Subst.: 9,360, 9,755 mg CO_2, 1,286, 1,460 mg H_2O.

$C_{57}H_{42}O_{14}$	Ber.	C 72,00	H 4,42
	Gef.	„ 71,54, 71,88	„ 4,03, 4,41.

Methylderivate des Ampelopsins.

a) *Methylierung mit Diazomethan.*

2 g gut getrocknetes Ampelopsin wurden in 30 ccm Aceton gelöst und in üblicher Weise mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Der nach Verdunsten des Lösungsmittels zurückgebliebene Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 175—190°. Ausbeute 1,4 g. Durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol wurden als die in Alkohol schwer lösliche Fraktion 0,3 g farblose seidenfeine Nadeln vom Schmelzp. 194—195° und als die in Alkohol leicht lösliche Fraktion 0,1 g farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 168° erhalten.

In der Substanz vom Schmelzp. 168° liegt *Tetramethyl-ampelopsin* vor. Sie zeigt mit Magnesium und Salzsäure eine rote und mit Eisenchlorid eine braune violettstichige Farbe,

löst sich in verdünntem Alkali, in der Kälte nicht, wohl aber in der Wärme, und zwar mit gelber Farbe.

3,976, 3,657 mg Subst.: 8,908, 8,214 mg CO_2, 2,072, 1,899 mg H_2O.

$C_{19}H_{20}O_8$	Ber.	C 60,60	H 5,30
	Gef.	„ 61,10, 61,25	„ 5,63, 5,81.

Mol.-Gew. nach Rast: 0,375, 0,330 mg Subst. in 4,953, 5,105 mg Campher, $\Delta = 7{,}7°$ und 6,6°.

Ber. Mol.-Gew. 376 Gef. Mol.-Gew. 393, 392.

Die Substanz vom Schmelzp. 194—195° ist *Pentamethyl-ampelopsin.* Sie gibt mit Eisenchlorid keine, aber mit Magnesium und Salzsäure Orangefarbe.

Das Pentamethyl-ampelopsin wird auch aus dem Tetramethyl-äther durch weitere Methylierung mit Diazomethan erhalten.

3,370, 4,381 mg Subst.: 7,666, 9,971 mg CO_2, 1,645, 2,357 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_8$	Ber.	C 61,54	H 5,64
	Gef.	„ 62,03, 62,07	„ 5,46, 6,06.

Mol.-Gew. nach Rast: 0,197, 0,203 mg Subst. in 2,322, 2,586 mg Campher, $\Delta t = 8{,}9°$ und 7,7°.

Ber. Mol.-Gew. 390 Gef. Mol.-Gew. 381, 407.

Pentamethyl-ampelopsin-acetat: 0,1 g Pentamethyl-ampelopsin wurden in 1 ccm Pyridin gelöst, mit 1 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 1 Nacht stehen gelassen.

Das Gemisch wurde in Wasser eingegossen und die dabei abgeschiedene Fällung aus Alkohol umkrystallisiert. Vierseitige Tafeln vom Schmelzp. 156°. Ausbeute 0,08 g.

3,597, 3,474 mg Subst.: 8,060, 7,797 mg CO_2, 2,026, 1,914 mg H_2O.

$C_{22}H_{24}O_9$	Ber.	C 61,11	H 5,60
	Gef.	„ 61,11, 61,20	„ 6,30, 6,07.

b) *Methylierung von Ampelopsin mit Methyljodid und Kaliumcarbonat.*

10 g gut getrocknetes Ampelopsin wurden in 70 ccm Aceton suspendiert, unter Zusatz von 15 ccm Jodmethyl und 20 g Kaliumcarbonat auf dem Wasserbade 10 Stunden lang und nach erneutem Zusatz von 10 ccm Jodmethyl noch

weitere 10 Stunden gekocht. Nach Verdampfen der Lösungsmittel wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser digeriert. Das dabei Ungelöste wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Das Produkt stimmt mit *Pentamethyl-ampelopsin* völlig überein. Ausbeute 6,5 g.

c) *Methylierung mit Dimethylsulfat.*

0,1 g Pentamethyl-ampelopsin wurden in 1 ccm Methanol suspendiert, unter Zusatz von 0,5 ccm Dimethylsulfat in der Wärme gelöst und nach dem Erkalten mit 30-proc. Kalilauge tropfenweise versetzt. Die dabei ausgeschiedene Fällung wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose rhombische Tafeln von *Hexamethyl-ampelopsin.* Schmelzp. 190 bis 191°. Mit Eisenchlorid keine Farbreaktion, Pyridin und Essigsäureanhydrid lassen die Substanz unverändert.

3,500, 3,171 mg Subst.: 8,085, 7,318 mg CO_2, 1,960, 1,796 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_8$	Ber.	C 62,37	H 5,90
	Gef.	„ 62,99, 62,93	„ 6,27, 6,34.

Kalischmelze des Ampelopsins.

2,5 g Ampelopsin wurden mit 20 g Kaliumhydroxyd und einer kleinen Menge Wasser im Nickeltiegel 10 Minuten lang bei 140—170°, 20 Minuten lang bei 170—200° und noch 30 Minuten lang bei 200—210° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in Wasser gelöst und nach Ansäuerung mit verdünnter Schwefelsäure ausgeäthert.

Der stark orangerot gefärbte Ätherauszug wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, wobei der Hauptteil des Farbstoffes in die Bicarbonatlösung übergeht und eine schwach orange gefärbte Ätherlösung zurückbleibt.

Die Ätherlösung wurde nach dem Trocknen verdampft, wobei eine rotbraune harzige Masse zurückblieb. Nach der Entfärbung mit Tierkohle wurde die Masse aus Wasser wiederholt umkrystallisiert. Farblose Prismen vom Schmelzpunkt 212—214°. Ausbeute 0,1 g. Die Substanz zeigt bei der Mischprobe mit *Phloroglucin* keine Schmelzpunktdepression. Ihre wäßrige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid

violettrot und bei der Fichtenspanreaktion zeigt sie eine violettrote Farbe.

Die orangerot gefärbte Bicarbonatlösung wurde nach dem Ansäuern mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherauszug verdampft und die dabei zurückgebliebenen Krystalle mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Schmelzp. 239—240°, wie der von *Gallussäure*.

Oxydation von Pentamethyl-ampelopsin.

2,0 g Pentamethyl-ampelopsin werden in 30 ccm Benzol in der Wärme gelöst, unter Zusatz von 200 ccm Wasser stark umgerührt und auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis das Benzol zu sieden beginnt, erst mit 500 ccm 2-proc. Kaliumpermanganatlösung, dann mit 400 ccm 3-proc. Lösung binnen 15 Stunden allmählich tropfenweise versetzt. Hierbei ist das Lösungsmittel Benzol fast verdampft. Dann wurde das Reaktionsgemisch vom Mangandioxyd abfiltriert, welches mit 500 ccm Wasser ausgekocht und abfiltriert wurde.

Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der dabei ausgefällte, schwach gelbliche krystallinische Niederschlag wurde aus Wasser umkrystallisiert. Farblose vierseitige Tafeln vom Schmelzp. 169—170°. Ausbeute 0,52 g. Die Substanz zeigt bei der Mischprobe mit *Trimethyl-gallussäure* keine Schmelzpunktdepression.

2'-Oxy-4',6',3,4,5-pentamethoxy-α-methoxy-chalkon.

0,1 g Hexamethyl-ampelopsin wurden in 2 ccm Methanol unter Zusatz von 2 ccm 30-proc. Kalilauge auf dem Wasserbade gekocht, wobei sich die Substanz unter oranger Verfärbung nach 5 Minuten löst. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sich ein gelber Niederschlag abschied. Die aus Alkohol umkrystallisierten, hellgelben Nadeln schmelzen bei 147°, färben sich mit Eisenchlorid orangegelb und addieren Brom.

3,239, 3,402 mg Subst.: 7,424, 7,832 mg CO_2, 1,739, 1,714 mg H_2O

$C_{21}H_{24}O_8$	Ber.	C 62,37	H 5,90
		„ 62,50, 62,79	„ 6,01, 5,64.

2',4',6',3,4,5-Hexamethoxy-α-methoxy-chalkon.

0,2 g Pentamethoxy-α-methoxy-chalkon wurden in 25-proc. methylalkoholischer Kalilauge gelöst und mit Dimethyl-

sulfat tropfenweise versetzt. Das hierbei erhaltene Chalkon krystallisiert in Prismen und schmilzt bei 129—130°. Keine Färbung mit Eisenchlorid, aber Brom wird aufgenommen.

3,826, 4,012 mg Subst.: 8,851, 9,282 mg CO_2, 2,380, 2,495 mg H_2O.

$C_{22}H_{26}O_8$	Ber.	C 63,15	H 6,22
	Gef.	„ 63,09, 63,09	„ 6,96, 6,96.

Synthese von 2'-Oxy-4',6',3,4,5-pentamethoxy-α-methoxy-chalkon.

0,45 g durch alkoholisches Kali aus Myricetin gewonnenes 2-Oxy-4,6-dimethoxy-ω-methoxy-acetophenon und 0,5 g 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 2 ccm 50-proc. Kalilauge versetzt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Wenn man das Gemisch erst bei Zimmertemperatur 2 Stunden, dann bei 30—40° 2 Stunden unter Rühren stehen läßt, so erhält man eine orangerote Lösung. Weiter wurde die Lösung noch 2 Stunden lang bei 50—60° gehalten und nach dem Abkühlen mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Diese Lösung wurde i. V. eingeengt und unter Zusatz einer größeren Menge Wasser ausgefällt. Die Fällung wurde aus Alkohol mehrmals umkrystallisiert. Schwach gelbe Nadeln vom Schmelzp. 146 bis 147°. Ausbeute 0,5 g. Das Produkt ist identisch mit dem durch Einwirkung von Alkali aus Hexamethyl-ampelopsin erhaltenen. Die beiden zeigen keine Schmelzpunktdepression.

3,466, 3,631 mg Subst.: 7,900, 8,289 mg CO_2, 1,900, 1,823 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_8$	Ber.	C 62,37	H 5,90
	Gef.	„ 62.16, 62,25	„ 6,13, 5,62.

Wirkung der alkoholischen Kalilauge auf Pentamethyl-ampelopsin.

2,0 g Pentamethyl-ampelopsin wurden in 30 ccm 10-proc. alkoholischer Kalilauge gelöst und unter Einleiten von Wasserstoffgas eine Stunde gekocht. Die Lösung wurde i. V. von Alkohol befreit und nach Zusatz von 100 ccm Wasser mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die Lösung samt Suspension wurde mit Äther ausgeschüttelt. Dabei entsteht zwischen wäßriger und ätherischer Schicht ein Niederschlag,

der abfiltriert wurde. Die Ätherlösung wurde mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, um die Säure aufzunehmen. Der Restäther wurde verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Schwach gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 129—130°. Wegen des Mangels an Material konnte die Natur der Substanz nicht festgestellt werden.

Die in Äther schwer lösliche Fraktion: Pentamethylmyricetin.

Der Niederschlag wurde aus viel Alkohol umkrystallisiert. Schwach gelbe Nadeln vom Schmelzp. 227°. Die Verbindung gibt mit Eisenchlorid eine violettbraune Farbe, löst sich in $^n/_1$-Kalilauge mit gelber Farbe, zeigt mit Magnesium und Salzsäure schwach rote Farbe und mit Schwefelsäure bildet sie ein orange gefärbtes krystallisiertes Sulfat.

3,977, 3,534 mg Subst.: 9,045, 8,070 mg CO_2, 1,846, 1,613 mg H_2O.

$C_{20}H_{20}O_8$	Ber.	C 61,86	H 5,15
	Gef.	„ 62,02, 62,11	„ 5,19, 5,12.

Durch Einwirkung von Dimethylsulfat und Alkali wird ein aus Alkohol in schwachgelblichen rhombischen Tafeln krystallisierender Äther vom Schmelzp. 153—154° erhalten, der bei der Mischprobe mit *Hexamethylmyricetin* keine Schmelzpunktdepression zeigt.

Saure Fraktion.

Die Bicarbonatlösung wurde nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure ausgeäthert, der Ätherauszug verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Prachtvolle gelbe Nadeln vom Schmelzp. 162—163°. Die Substanz ist in der Kälte in Alkali unlöslich und gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion. Es liegt das ungesättigte Lacton VII vor.

3,606, 4,112 mg Subst.: 8,557, 9,793 mg CO_2, 1,678, 1,923 mg H_2O.

$C_{20}H_{20}O_7$	Ber.	C 64,51	H 5,37
	Gef.	„ 64,71, 64,95	„ 5,21, 5,24.

Pentamethyl-epi-ampelopsin (XI).

4,3 g pulverisiertes Pentamethyl-ampelopsin wurden in 30 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge auf dem

siedenden Wasserbade 3 Minuten erwärmt. In die orangerot gefärbte Lösung wurde nach dem Abkühlen Kohlendioxyd geleitet, wobei sich reichlich Krystalle abschieden. Sie wurden nach dem Waschen mit Wasser aus Alkohol umkrystallisiert. Tafeln vom Schmelzp. 170—171°. Ausbeute 3,8 g. Diese Substanz gibt mit dem synthetisierten Pentamethyl-epi-ampelopsin (S. 271) keine Schmelzpunktdepression.

Hexamethyl-epi-ampelopsin.

Diese Verbindung wurde entweder durch Behandlung des Pentamethyl-epi-ampelopsins mit Dimethylsulfat und Alkali oder durch Methylierung von Pentamethyl-ampelopsin und 30-proc. Kalilauge mit Dimethylsulfat erhalten. Aus Alkohol krystallisiert sie in farblosen Tafeln vom Schmelzp. 120°. Sie zeigt bei der Mischprobe mit der synthetisierten Verbindung (S. 271) keine Schmelzpunktdepression.

3,907, 4,228 mg Subst.: 8,897, 9,687 mg CO_2 2,301, 2,572 mg H_2O.

$C_{21}H_{34}O_8$	Ber.	C 62,37	H 6,22
	Gef.	„ 62,10, 62,28	„ 6,59, 6,81.

Einwirkung von Alkali auf Pentamethyl-epi-ampelopsin.

Pentamethyl-ampelopsin-lacton.

3 g Pentamethyl-epi-ampelopsin werden in 20 ccm 10-proc. Kalilauge auf dem siedenden Wasserbade 1 Stunde lang erwärmt. Nach der Abkühlung wird Kohlendioxyd durch die Lösung geleitet, der dabei erzeugte Niederschlag abfiltriert, nach Ansäuern mit 2 n-Schwefelsäure ausgeäthert und der Ätherauszug mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Diese Bicarbonatlösung wurde wieder angesäuert, dann mit Äther extrahiert, der Ätherauszug nach dem Trocknen verdampft und so eine mit einer gelben Masse vermischte farblose Substanz erhalten. Ausbeute 2,4 g. Die Verbindung löst sich in Bicarbonatlösung und gibt mit Eisenchlorid eine blauviolette Farbe, was zeigt, daß Carboxyl und phenolisches Hydroxyl vorhanden sind. Die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz krystallisiert in schwach gelblichen Prismen vom Schmelzp. 158—159°. Sie löst sich nicht

in Bicarbonatlösung und färbt sich nicht mit Eisenchlorid. Aus Carboxyl und Phenol-hydroxyl hat sich also ein Lacton gebildet.

3,445, 3,479 mg Subst.: 7,769, 7,825 mg CO_2, 1,914, 1,992 mg H_2O.

$C_{30}H_{32}O_8$	Ber.	C 61,54	H 5,89
	Gef.	„ 61,53, 61,34	„ 6,22, 6,41.

Hexamethyl-ampelopsinsäure-methylester.

3,0 g Pentamethyl-ampelopsin wurden in 20 ccm 10-proc. Kalilauge gelöst und auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Dann wurde durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert, von einem geringen Niederschlag abfiltriert und nach Ansäuerung mit 2 n-Schwefelsäure ausgeäthert.

Der Ätherauszug wurde mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert, der Ester wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Prismen vom Schmelzp. 150—151°. Ausbeute 2,8 g. Mit Eisenchlorid keine Farbreaktion, unlöslich in Alkali.

3,336, 3,584, 3,167, 3,656 mg Subst.: 7,476, 7,983, 7,077, 8,140 mg CO_2, 1,960, 2,291, 1,973, 2,153 mg H_2O.

$C_{22}H_{28}O_9$	Ber.	C 60,55	H 6,42
	Gef.	„ 61,11, 60,72, 60,91, 60,72	„ 6,57, 6,96, 6,97, 6,59.

Hexamethyl-ampelopsinsäure (X). 0,7 g des Esters wurden in 10 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade 1 Stunde gekocht, i. V. vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Dabei schieden sich farblose Nadeln ab, welche aus Wasser umkrystallisiert wurden. Schmelzp. 140°. Ausbeute 0,6 g.

Die Säure ist in Natriumbicarbonatlösung und verdünnter Alkalilösung leicht löslich, beständig gegen Kaliumpermanganat und zeigt mit Eisenchlorid keine Färbung.

3,806 mg Subst.: 8,352 mg CO_2, 2,148 mg H_2O.

$C_{21}H_{26}O$ Ber. C 59,71 H 6,13 Gef. C 59,84 H 6,32.

20 mg der Säure wurden in Aceton mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Der Ester schmilzt bei 150° und zeigt mit obigem Ester keine Schmelzpunktdepression.

Anhydro-hexamethyl-ampelopsinsäure-methylester (wie XI).

2,5 g Methylester wurden in 20 ccm alkoholischer Salzsäure (10:1) auf dem Wasserbade 30 Minuten lang gekocht, i. V. vom Lösungsmittel befreit und stehen gelassen. Es schieden sich farblose rhombische Tafeln ab, die aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Schmelzp. 112—113°. Ausbeute 1,9 g.

3,552, 3,727 mg Subst.: 8,239, 8,693 mg CO_2, 2,014, 2,100 mg H_2O.

$C_{22}H_{26}O_8$	Ber.	C 63,15	H 6,22
	Gef.	„ 63,66, 63,61	„ 6,34, 6,31.

Anhydro-pentamethyl-ampelopsin-lacton (VII).

1,2 g Pentamethyl-ampelopsin-lacton wurden in 10 ccm 10-proc. alkoholischer Salzsäure auf dem Wasserbade 30 Minuten lang gekocht, wobei sich eine Masse von Krystallen abschied. Die abfiltrierten Krystalle wurden nach dem Waschen mit Wasser aus Alkohol umkrystallisiert. Prächtig gelbe Nadeln vom Schmelzp. 159—160°. Ausbeute 0,35 g.

3,291, 3,762 mg Subst.: 7,810, 8,830 mg CO_2, 1,614, 1,705 mg H_2O.

$C_{20}H_{20}O_7$	Ber.	C 64,51	H 5,37
	Gef.	„ 64,72, 65,04	„ 5,49, 5,15.

Anhydro-hexametyl-ampelopsinsäure.

1,4 g des Esters wurden in 20 ccm 50-proc. alkoholischer Kalilauge (50 Proc. Alkohol) auf dem Wasserbade 1 Stunde gekocht, von Lösungsmitteln befreit uud mit Wasser versetzt. Die dabei abgeschiedene in Blättchen krystallisierte Fällung wurde abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde nach Ansäuren mit verdünnter Schwefelsäure eine farblose Substanz gewonnen. Sie krystallisiert aus Alkohol in schwach gelblichen Tafeln vom Schmelzp. 159—160°. Ausbeute 0,6 g.

3,762, 3,263 mg Subst.: 8,632, 7,524 mg CO_2, 1,945, 1,720 mg H_2O.

$C_{21}H_{24}O_8$	Ber.	C 62,38	H 5,94
	Gef.	„ 62,57, 62,88	„ 5,79, 5,90.

Mit Diazomethan in Aceton wird der Ester vom Schmelzp. 110—111° zurückgebildet. Die bei der Hydrolyse des Esters erhaltenen Blättchen, 0,3 g, wurden aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Tafeln vom Schmelzp. 143—144°. Sie sind in verdünntem Alkali auch in der Wärme unlöslich, erfahren durch alkoholische Salzsäure keine Veränderung,

geben keine Eisenchlorid-reaktion; die Chloroformlösung verbraucht Brom, während Permanganatlösuug nicht entfärbt wird.

3,724, 3,649 mg Subst.: 8,702, 8,487 mg CO_2, 2,174, 2,198 mg H_2O.

$C_{20}H_{24}O_7$	Ber.	C 63,83	H 6,38
	Gef.	„ 63,72, 63,43	„ 6,53, 6,74.

Die Anhydro-säure (XI) wurde auch direkt aus Hexamethyl-ampelopsinsäure dargestellt, indem 0,5 g in 5 ccm 10-proc. alkoholischer Salzsäure auf dem Wasserbade 1 Stunde erwärmt wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung mit Bicarbonat wurde die Säure zu farblosen, rhombischen Tafeln vom Schmelzp. 160° aus Alkohol umkrystallisiert.

Daneben war, in Bicarbonat unlöslich, der *Äthylester* entstanden. Aus Alkohol farblose Tafeln vom Schmelzp. 150—151°.

3,684, 3,604 mg Subst.: 8,537, 8,804 mg CO_2, 2,273, 2,225 mg H_2O.

$C_{23}H_{28}O_8$	Ber.	C 63,89	H 6,46
	Gef.	„ 63,82, 63,51	„ 6,97, 6,91.

Oxydation der Anhydro-hexamethyl-ampelopsin-säure mit Ozon.

0,55 g Anhydro-säure wurden in 30 ccm Chloroform gelöst; unter Eiskühlung wurde ein etwa 5-proc. Ozon-Luft-Strom 10 Minuten lang (10 Liter pro Stunde) in die Lösung eingeleitet. Die Lösung wurde dann 20 Minuten lang erwärmt und durch Verdampfen vom Chloroform befreit. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, der Ätherauszug mit Natriumbicarbonatlösung, dann mit Disulfitlösung ausgeschüttelt. Diesen zweiten Auszug säuerte man mit konz. Salzsäure an, entfernte das Schwefeldioxyd i. V. und extrahierte wieder mit Äther. Der Rückstand krystallisierte in Nadeln, die, aus Wasser umkrystallisiert, bei 75—76° schmolzen und mit *Trimethyl-gallusaldehyd* keine Schmelzpunktdepression gaben.

3,725 mg Subst.: 8,370 mg CO_2, 2,066 mg H_2O.

$C_{10}H_{12}O_4$ Ber. C 61,28 H 6,21 Gef. C 61,69 H 6,49.

0,3 g Anhydro-pentamethyl-ampelopsinsäure-lacton wurden in der gleichen Weise durch Ozon abgebaut; auch hierbei wurde Trimethyl-gallusaldehyd isoliert.

Mit Palladium und Maleinsäureanhydrid.

Dehydrierung von Pentamethylampelopsin mit Palladium und Zimtsäure.

0,3 g Pentamethyl-ampelopsin wurden in 17 ccm Wasser mit 0,1 g Palladiumschwarz und 0,7 g Zimtsäure im Ölbad bei 170—175° unter Rühren 20 Minuten lang erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch unter gelindem Erwärmen mit Natriumbicarbonatlösung versetzt und die dabei erzeugte Fällung nach dem Waschen mit warmen Wasser aus Alkohol wiederholt umkrystallisiert. Schwach gelbliche Nadeln vom Schmelzp. 227—228°. Ausbeute 0,05 g. Bei der Mischprobe mit *3-Oxy-5,7,3',4',5'-pentamethylmyricetin* trat keine Schmelzpunktdepression ein.

Dehydrierung von Hexamethyl-ampelopsin.

0,3 g Substanz wurden unter Zusatz derselben Menge von Palladium und Zimtsäure im Ölbad bei 175—180° 10 Minuten lang erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurden 0,12 g ursprüngliche Substanz und 0,08 g einer schwach gelblichen Verbindung vom Schmelzpunkt 145—146° gewonnen.

3,298, 3,513 mg Subst.: 7,639, 8,099 mg CO_2, 1,739, 1,925 mg H_2O.

$C_{21}H_{22}O_8$	Ber.	C 62,7	H 5,5
	Gef.	„ 63,16, 62,87	„ 5,90, 6,13.

Die Natur dieser Substanz ist noch ungeklärt.

Dehydrierung von Pentamethyl-ampelopsin mit Wasserstoffsuperoxyd.

0,2 g Pentamethylampelopsin wurden in 5 ccm Methanol gelöst, unter Zusatz von 0,5 ccm Perhydrol und 0,3 ccm 2 n-Natronlauge 24 Stunden lang stehen gelassen und dann mit Wasser gefällt. Die Fällung, 0,12 g, ist unverändertes Ausgangsmaterial. Aus dem Filtrat wurde durch Einleiten von Kohlendioxyd eine phenolische Substanz ausgefällt, die aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Schwach gelbe Nadeln vom Schmelzp. 226—227°. Sie zeigt mit *3-Oxy-5,7,3',4',5'-pentamethylmyricetin* keine Schmelzpunktdepression. Ausbeute 30 mg.

Dasselbe Dehydrierungsprodukt wurde in geringer Menge auch ohne Hydroperoxyd, durch Autoxydation, gewonnen.

Synthese von Pentamethyl-epi-ampelopsin.

0,8 g 2'-Oxy-4',6',3,4,5-pentamethoxy-α-methoxychalkon wurden in 100 ccm Alkohol gelöst, unter Zusatz von 15 ccm konz. Salzsäure und 25 ccm Wasser auf dem Wasserbade 30 Minuten lang erwärmt, wobei die anfangs prachtvoll gelbe Lösung fast farblos wurde.

Nachdem die Lösung möglichst von Alkohol befreit war, wurde sie unter Zusatz von 200 ccm Wasser mit Äther extrahiert und der Ätherauszug eingedampft. Dabei schieden sich schwach gelbe Nadeln ab. Die aus Alkohol erhaltenen farblosen Krystalltafeln schmolzen bei 169—170°. Ausbeute 0,4 g. Die Substanz gab mit Pentamethyl-epi-ampelopsin keine Schmelzpunktdepression.

3,314 mg Subst.: 7,555 mg CO_2, 1,667 mg H_2O.

$C_{20}H_{22}O_8$ Ber. C 61,54 H 5,64 Gef. C 62,17 H 5,63.

Synthese von Hexamethyl-epi-ampelopsin.

1,0 g Chalkon (II) wurde in 150 ccm Alkohol und einem Gemisch von 6 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Wasser gelöst und auf dem siedenden Wasserbade 5 Stunden lang erwärmt. Die völlig entfärbte Lösung wurde möglichst von Alkohol befreit und mit Wasser gefüllt. Der Niederschlag wurde aus Alkohol wiederholt umkrystallisiert. Tafeln vom Schmelzp. 119—120°. Ausbeute 0,2 g.

3,394, 3,684 mg. Subst.: 7,796, 8,441 mg CO_2, 1,996, 2,058 mg H_2O.

Ber. C 62,37 H 6,22
Gef. „ 62,64, 62,48 „ 6,58, 6,25.

Dieselbe Verbindung wird auch durch Einwirkung von Dimethylsulfat und Alkali aus dem oben erhaltenen 3-Oxy-5,7,3',4',5'-Pentamethoxyflavanon leicht gewonnen.

[Mitteilungen aus dem organ.-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.]

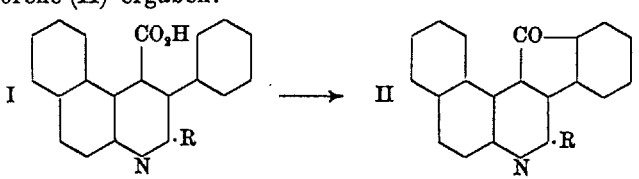
(Eingelaufen am 16. April 1940.)

Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. VII.

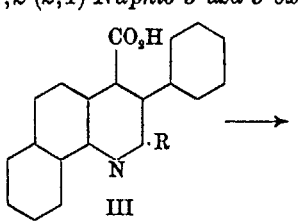
Ringschlußversuche mit 3-Phenyl- und 3-Benzyl-7,8-benzo-cinchoninsäuren;

von *Walther Borsche* und *Mechtild Wagner-Roemmich.*

Die vorliegende Mitteilung knüpft an Versuche an, die in der II. Abhandlung der Reihe besprochen wurden[1]). Damals handelte es sich um den intramolekularen Ringschluß bei 3-Phenyl-5,6-benzo-cinchoninsäuren (I), die aus β-Naphtylamin, Phenylbrenztraubensäure und Aldehyden gewonnen waren und bei der Cyclisierung 1,2-(1,2)-Naphto-3-aza-9-oxofluorene (II) ergaben:



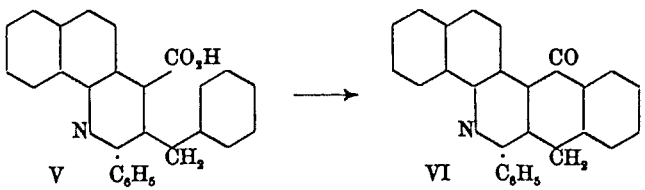
Jetzt haben wir das gleiche Verfahren auf die entsprechenden Abkömmlinge des α-Naphtylamins, auf *3-Phenyl-7,8-benzo-cinchoninsäuren* (III), angewandt und sind so zu *1,2-(2,1)-Naphto-3-aza-9-oxo-fluorenen* (IV) gekommen:



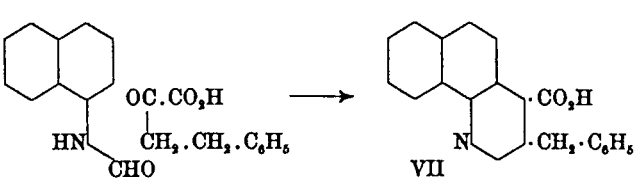
a: R = H
b: R = CH_3
c: R = C_6H_5

[1]) A. 532, 146 (1937).

Dagegen sind unsere Bemühungen, *2-Phenyl-3-benzyl-7,8-benzo-cinchoninsäure* (V) durch intramolekularen Ringschluß in das zugehörige *3-Aza-naphtanthron* (VI) umzuwandeln, trotz mehrfacher Abänderung der Reaktionsbedingungen bisher ohne greifbaren Erfolg geblieben.



Für die *Darstellung der Benzo-cinchoninsäuren* haben wir zunächst das Verfahren von Borsche (Kondensation eines primären aromatischen Amins mit einem Aldehyd und einer α-Ketonsäure $R.CH_2.CO.CO_2H$) benutzt[1]). α-Naphtylamin, auf das es bisher noch nicht angewandt war, verhält sich dabei ebenso wie β-Naphtylamin. Es liefert mit Phenylbrenztraubensäure auch im einfachsten Fall, bei Anwendung von Formaldehyd, eine Cinchoninsäure (*3-Phenyl-7,8-benzo-cinchoninsäure*, IIIa). Dagegen bildet es unter denselben Bedingungen mit Benzyl-brenztraubensäure nur einen alkaliunlöslichen, nicht krystallisierenden Stoff, der uns in diesem Zusammenhang nicht weiter interessierte. Wir haben deshalb versucht, die so nicht zugängliche *3-Benzyl-7,8-benzo-cinchoninsäure* (VII) nach van Schelven aus N-Formyl-

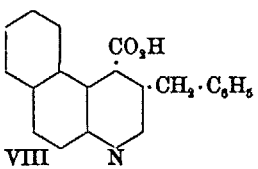


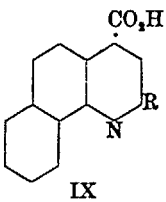
α-naphtylamin und Benzyl-brenztraubensäure zu synthetisieren[2]), aber vergeblich, während N-Formyl-β-naphtylamin sich mit Benzyl-brenztraubensäure recht glatt zu der

[1]) B. 42, 4072 (1909).

[2]) C. 1933, II, 3195; vgl. dazu auch Silberg, C. 1937, I, 603.

ebenfalls noch nicht bekannten *3-Benzyl-5,6-benzo-cinchoninsäure* (VIII) vereinigt[1]).





a: R = CH_3
b: R = C_6H_5

Auch unsere Hoffnung, vom *α-Naphtisatin* aus mit Hilfe der Pfitzingerschen Synthese zur Säure VII zu kommen, hat sich als trügerisch erwiesen. Denn α-Naphtisatinsäure kondensiert sich in alkalischer Lösung zwar unschwer mit Aceton und Acetophenon zu den *Benzo-cinchoninsäuren IXa und IXb*, aber nicht mit Benzyl-brenztraubensäure zu 3-Benzyl-7,8-benzo-chinolin-2,4-dicarbonsäure, die durch vorsichtiges Schmelzen zu VII decarboxyliert werden sollte. Es wird auch aus Ansätzen mit ω-Benzyl-acetophenon, mit Desoxybenzoin und mit Cyclohexanon durch Salzsäure unverändert wieder gefällt. β-Naphtisatin verhält sich nach Beobachtungen von Robinson und Bogert, die wir nachgeprüft haben, ganz ähnlich[2]). Es scheint danach, daß beide Naphtisatinsäuren nur mit Methylketonen $R.CO.CH_3$ zu Benzo-cinchoninsäuren zusammentreten, aber nicht mit Methylen-ketonen $R.CO.CH_2.R'$.

Die *Cyclisierung der 3-Phenyl-7,8-benzo-cinchoninsäuren* IIIa, IIIb und IIIc gelingt sowohl durch Behandlung der Säurechloride mit $AlCl_3$ wie unmittelbar durch Wasserabspaltung mit konz. Schwefelsäure. Die so erhaltenen

[1]) Ebenso liefern beide Formyl-naphtylamine mit Phenyl-brenztraubensäure in recht guter Ausbeute die *Phenyl-benzo-cinchoninsäuren Ia und IIIa* (R = H).

[2]) C. 1937, I, 92. Bei dieser Gelegenheit haben wir auch festgestellt, daß β-Naphtisatin unter den für Isatin gültigen Bedingungen [Borsche u. Jacobs, B. 47, 354 (1914)] weder mit Malonsäure noch mit Phenylessigsäure reagiert.

α- und β-Naphtisatin für diese Versuche wurden uns auf unsere Bitte von der *I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Höchst, Centrallaboratorium*, zur Verfügung gestellt, dem wir dafür hier nochmals wärmstens danken.

1,2(2,1)-Naphto-3-aza-fluorenone IVa, IVb und IVc sind ebenso lebhaft gefärbt wie die 1,2(1,2)-Isomeren und werden wie diese durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat zu den zugehörigen Naphto-aza-fluorenen reduziert.

Beschreibung der Versuche.

A. Cinchoninsäuren.

1. 3-Phenyl-7,8-benzo-cinchoninsäure (IIIa).

a) *Aus α-Naphtylamin, Phenylbrenztraubensäure und Formaldehyd.* 6,5 g Phenylbrenztraubensäure und 5,7 g α-Naphtylamin werden in 60 ccm Alkohol mit 4 ccm 40-proc. Formaldehydlösung auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei beginnt sehr bald die Abscheidung eines orangefarbenen Niederschlages. Er wird nach 10 Stunden heiß abgesaugt, mit kaltem Alkohol ausgewaschen und mit 2n-Sodalösung erschöpfend ausgekocht. Den Auszug stellt man mit Salzsäure kongosauer und fällt dann durch Na-acetat die Cinchoninsäure als gelbliches Pulver, das nach mehrfachem Umfällen bei 282° unter Zersetzung schmilzt. Ausbeute etwa 2,5 g (22 Proc. d. Th.).

28,8 mg Subst.[1]): 1,15 ccm N (21°, 741 mm).

$C_{20}H_{13}O_2N$ Ber. N 4,68 Gef. N 4,52.

b) *Aus N-Formyl-α-naphtylamin und Phenylbrenztraubensäure.* 3,3 g Phenylbrenztraubensäure in 30 ccm Alkohol liefern bei 1-tägigem Erwärmen mit 3,4 g Formyl-α-naphtylamin 2,5 g (42 Proc. d. Th.) der Cinchoninsäure IIIa als gelbes Krystallpulver, das sich völlig in Na-carbonat löst und sich nach dem Wiederausfällen bei 281—282° unter CO_2-Entwicklung verflüssigt.

22,7 mg Subst.: 0,92 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{20}H_{13}O_2N$ Ber. N 4,68 Gef. N 4,63.

c) *3-Phenyl-7,8-benzo-chinolin.* 1,4 g der Cinchoninsäure werden mit 0,5 g Kupferbronze bis zum Aufhören der CO_2-Entwicklung verschmolzen und dann i. V. übergetrieben. Nach der Rektification erstarrt die Base (0,6 g) zu einer hellgelben Krystallmasse vom Schmelzp. 106—108°.

23,1 mg Subst.: 1,10 ccm N (24°, 739 mm).

$C_{19}H_{13}N$ Ber. N 5,49 Gef. N 5,32.

[1]) I. V. bei 118° getrocknet wie alle weiteren Cinchoninsäuren!

2. 2-Methyl-3-phenyl-7,8-benzo-cinchoninsäure (IIIb).

3,3 g Phenylbrenztraubensäure in 30 ccm Alkohol ergeben mit 1 g Acetaldehyd und 2,9 g α-Naphtylamin nach 1-tägigem Kochen, Umfällen der Rohsäure und weiterer Reinigung durch Krystallisation aus Methanol 2,9 g des reinen Stoffes als farbloses Pulver vom Schmelzpunkt 292°.

23,8 mg Subst.: 1,00 ccm N (24°, 741 mm).

$C_{21}H_{15}O_2N$ Ber. N 4,47 Gef. N 4,70.

3. 2,3-Diphenyl-7,8-benzo-cinchoninsäure (IIIc).

Zur Erzielung guter Ausbeuten an dieser Säure empfiehlt es sich, ihre Synthese nicht in Alkohol, sondern in Eisessig (33 ccm auf 0,02 g Mol der Ausgangsmaterialien) durchzuführen. Das Rohprodukt hinterläßt beim Auskochen mit Soda ein dunkelgelbes Harz. Aus dem Filtrat davon fällt Essigsäure ein gelbes Pulver (3,5 g), das nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bei 271° schmilzt.

27,8 mg Subst.: 0,91 ccm N (21°, 748 mm).

$C_{26}H_{17}O_2N$ Ber. N 3,73 Gef. N 3,74.

2,3-Diphenyl-7,8-benzo-chinolin. Die Säure IIIc wird beim Schmelzen auch ohne Cu-Zusatz sehr glatt decarboxyliert. Das Destillat der Schmelze erstarrt zu einem gelben Glas, das sich leicht in Eisessig, Essigester, Aceton, schwer in Alkohol löst und aus Eisessig + Wasser in farblosen Krystallstäbchen vom Schmelzp. 144° herauskommt.

25,1 mg Subst.: 0,92 ccm N (23°, 757 mm).

$C_{25}H_{17}N$ Ber. N 4,23 Gef. N 4,21.

4. 2-Phenyl-3-benzyl-7,8-benzo-cinchoninsäure (V).

3,5 g Benzylbrenztraubensäure in 30 ccm Alkohol werden wie vorher mit 2,15 g Benzaldehyd und 2,9 g α-Naphtylamin in Reaktion gebracht. Danach wird, da sich das Reaktionsprodukt schlecht absaugen läßt, unmittelbar mit der erforderlichen Menge 1n-Sodalösung aufgekocht, heiß filtriert und heiß mit Essigsäure ausgefällt. Die Säure (1,9 g) krystallisiert aus Eisessig in farblosen, feinen Nadeln und schmilzt unter Zersetzung bei 268°.

23,4 mg Subst.: 0,72 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{27}H_{19}O_2N$ Ber. N 3,60 Gef. N 3,49.

2-Phenyl-3-benzyl-7,8-benzo-chinolin. Aus der Säure durch Schmelzen mit Cu-Bronze und anschließende Destillation i. V. Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 132—134°.

21,4 mg Subst.: 71,2 mg CO_2, 10,6 mg H_2O. — 23,6 mg Subst.: 0,83 ccm N (24°, 751 mm).

$C_{26}H_{19}N$ Ber. C 90,43 H 5,51 N 4,06
Gef. „ 90,74 „ 5,54 „ 3,97.

5. 2-Methyl-7,8-benzo-cinchoninsäure (IXa).

Die Säure entsteht in einer Ausbeute von etwa 70 Proc. d. Th., wenn man 2 g α-Naphtisatin in 15 ccm Alkohol + 15 ccm 25-proc. Kalilauge löst und mit 1 g Aceton $1^1/_2$ Tage erhitzt. Dann wird der Alkohol abgedampft, auf 100 ccm verdünnt, filtriert oder ausgeäthert und heiß mit Essigsäure gefällt. Der Niederschlag krystallisiert aus Alkohol in bräunlichen Nadeln vom Schmelzp. 238°. Ihre alkoholische Lösung fluoresciert violett.

18,7 mg Subst.: 1,0 ccm N (29°, 756 mm).

$C_{15}H_{11}O_2N$ Ber. N 5,91 Gef. N 6,00.

Die Säure ist schon von Silberg beschrieben, der sie aus Formyl-α-naphtylamin und Brenztraubensäure gewann. Bei ihrer Darstellung aus α-Naphtylamin nach Döbner, die wir vergleichshalber vornahmen, beträgt die Ausbeute nur etwa 20 Proc. d. Th.

6. 2-Phenyl-7,8-benzo-cinchoninsäure (IXb).

Der aus 2 g α-Naphtisatin und 1,2 g Acetophenon wie vorher erhaltene Stoff (Ausbeute 75 Proc. d. Th.) schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 288° unter Zers.; Mischschmelzpunkt mit einem nach Döbner und Kuntze gewonnenen Präparat[1]) (Ausbeute 30 Proc. d. Th.) unverändert.

22,4 mg Subst.: 0,93 ccm N (29°, 756 mm).

$C_{20}H_{13}O_2N$ Ber. N 4,68 Gef. N 4,66.

7. 3-Phenyl-5,6-benzo-cinchoninsäure (I., R = H).

3,3 g Phenylbrenztraubensäure in 30 ccm Alkohol lieferten bei 10-stündigem Kochen mit 3,4 g Formyl-β-naphtylamin 3,6 g der Cinchoninsäure vom Schmelz- bzw. Zersetzungsp. 293°, übereinstimmend mit einem nach dem Verfahren von Borsche dargestellten Vergleichspräparat[2]). Auch die Decarboxylierungsprodukte beider Stoffe (*3-Phenyl-5,6-benzochinolin* vom Schmelzp. 111°) erwiesen sich als identisch.

8. 3-Benzyl-5,6-benzo-cinchoninsäure (VIII).

3,6 g Benzyl-brenztraubensäure wurden wie vorher mit 3,4 g Formyl-β-naphtylamin kondensiert. Ausbeute an Cinchoninsäure 3,2 g. Sie schmolz nach 3-maligem Umfällen bei 256°.

20,3 mg Subst.: 0,77 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{21}H_{15}O_2N$ Ber. N 4,47 Gef. N 4,30.

[1]) A. 249, 109 (1888). [2]) B. 42, 4072 (1909).

B. **Ringschlüsse.**

1. 1,2-(2,1)-Naphto-9-oxo-3-aza-fluoren (IVa) aus Säure IIIa.

a) Das Rohprodukt aus 3 g der Cinchoninsäure (0,01 Mol) und 12 ccm reinstem Thionylchlorid wird in 45 ccm Nitrobenzol gelöst und mit 3,5 g $AlCl_3$ einige Stunden erwärmt, dann wie üblich aufgearbeitet. Beim Abblassen des Nitrobenzols scheidet sich das Keton in braunen Flocken aus, die nach dem Auskochen mit Sodalösung aus Amylalkohol umkrystallisiert werden. Es bildet gelbbraune Blättchen vom Schmelzp. 287°. Ausbeute 2,4 g.

b) Derselbe Stoff entsteht, wenn man 0,3 g der Cinchoninsäure in 3 ccm konz. Schwefelsäure 6 Stunden auf 80° erwärmt, in Eiswasser einrührt und weiter verfährt wie oben. Ausbeute 0,15 g.

12,3 mg Subst.: 38,4 mg CO_2, 4,3 mg H_2O. — 11,7 mg Subst.: 0,5 ccm N (22°, 757 mm).

$C_{20}H_{11}ON$	Ber.	C 85,41	H 3,91	N 4,98
	Gef.	„ 85,15	„ 3,91	„ 4,94.

Oxim. Man erhitzt 0,28 g des Fluorenons mit 0,1 g Hydroxylaminchlorhydrat in Pyridin 5 Stunden auf dem Wasserbad. Dann wird mit Wasser ausgespritzt und aus Pyridin + Wasser umkrystallisiert. Gelbliche Kryställchen, die bei 281° schmelzen.

16,7 mg Subst.: 1,35 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{20}H_{12}ON_2$ Ber. N 9,46 Gef. N 9,20.

1,2(2,1)-Naphto-3-aza-fluoren. Aus 0,56 g des Ketons und 1 ccm Hydrazinhydrat bei 180—190° (20 Stunden). Das Reaktionsprodukt wird mit heißem Methanol aus dem Rohr herausgelöst und durch 2-malige Destillation i. V. gereinigt. Es erstarrt danach zu einem dunkelgelben Krystallkuchen vom Schmelzp. 223°. Ausbeute 0,5 g.

25,7 mg Subst.: 82,4 mg CO_2, 10,3 mg H_2O. — 26,7 mg Subst.: 1,15 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{20}H_{13}N$	Ber.	C 89,88	H 4,87	N 5,21
	Gef.	„ 89,54	„ 4,61	„ 4,93.

2. 4-Methyl-1,2(2,1)-naphto-9-oxo-3-aza-fluoren (IVb) aus Säure IIIb.

In diesem Fall ist die Cyclisierung der Säure durch konz. Schwefelsäure (20 ccm auf 1 g, eine Stunde bei 85°; Ausbeute fast der Theorie entsprechend) in jeder Hinsicht vorteilhafter als der Weg über das

Chlorid (Ausbeute etwa 35 Proc. d. Th.). Das Fluorenon krystallisiert aus Eisessig in feinen, roten, bei 231° schmelzenden Nadeln.

27,0 mg Subst.: 84,4 mg CO_2, 10,8 mg H_2O. — 17,5 mg Subst.: 0,72 ccm N (24°, 739 mm).

$C_{21}H_{13}ON$	Ber.	C 85,42	H 4,48	N 4,75
	Gef.	„ 85,25	„ 4,41	„ 4,60.

Das *Oxim*, ein gelbes Krystallmehl, schmilzt bei 278°.

17,0 mg Subst.: 1,31 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{21}H_{14}ON_2$ Ber. N 9,03 Gef. N 8,86.

4-Methyl-1,2(2,1)-naphto-3-aza-fluoren. Es krystallisiert aus Ligroin (Siedep. 120°) in dünnen gelblichen Nadeln, die bei 163° schmelzen.

26,9 mg Subst.: 88,2 mg CO_2, 12,8 mg H_2O. — 25,8 mg Subst.: 1,11 ccm N (24°, 751 mm).

$C_{21}H_{15}N$	Ber.	C 89,68	H 5,34	N 4,98
	Gef.	„ 89,42	„ 5,32	„ 4,89.

3. 4-Phenyl-1,2(2,1)-naphto-9-oxo-3-aza-fluoren (IVc) aus Säure IIIc.

Das Fluorenon entsteht aus dem Chlorid der Säure durch $AlCl_3$ in einer Ausbeute von 90 Proc. d. Th. (Der Ringschluß durch konz. Schwefelsäure ist bequemer, aber nicht ganz so ergiebig). Es löst sich schwer in Alkohol und Eisessig, leicht in heißem Nitrobenzol und kommt aus siedendem Amylalkohol in gelben Nadeln vom Schmelzp. 267° heraus.

25,9 mg Subst.: 83,2 mg CO_2, 10,0 mg H_2O. — 26,0 mg Subst.: 0,88 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{26}H_{15}ON$	Ber.	C 87,40	H 4,22	N 3,92
	Gef.	„ 87,61	„ 4,32	„ 3,84.

Oxim. Es krystallisiert aus Pyridin + Wasser oder Aceton + Methanol in hellgelben, bei 269° schmelzenden Nadeln.

22,5 mg Subst.: 1,49 ccm N (24°, 764 mm).

$C_{26}H_{16}ON_2$ Ber. N 7,55 Gef. N 7,65.

4-Phenyl-1,2(2,1)-naphto-aza-fluoren. Es bildet nach wiederholtem Umlösen erst aus Aceton, dann aus Ligroin hellgelbe Blättchen vom Schmelzp. 189—190°.

25,8 mg Subst.: 85,9 mg CO_2, 11,1 mg H_2O. — 19,2 mg Subst.: 0,68 ccm N (24°, 757 mm).

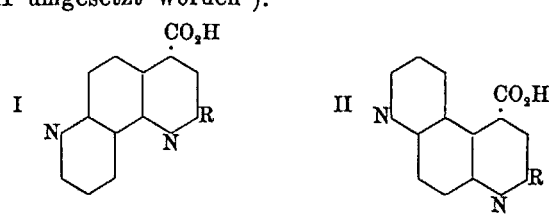
$C_{26}H_{17}N$	Ber.	C 90,96	H 4,96	N 4,08
	Gef.	„ 90,80	„ 4,81	„ 4,06.

Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. VIII.

Diaza-phenanthren-carbonsäuren und Diaza-phenanthrene;

von *Walther Borsche* und *Mechtild Wagner-Roemmich.*

Von den 7 Amino-chinolinen kommen für die Synthese von Diaza-phenanthren-4-carbonsäuren (Pyrido-cinchoninsäuren) nach Doebner-Borsche nur 5 in Frage, da 2- und 4-Amino-chinolin nicht den Charakter primärer aromatischer Amine besitzen. Von ihnen hat sich das 7-Amino-derivat als so schwer zugänglich erwiesen, daß wir uns bei unseren Versuchen zunächst auf *3-, 5-, 6- und 8-Amino-chinolin* beschränkt, sie dafür aber auch auf *5-Amino-isochinolin* ausgedehnt haben. 5- und 6-Amino-chinolin sind schon von Willgerodt und v. Neander bzw. von Willgerodt und Jablonski mit Aldehyden (Acet- und Benzaldehyd) und Brenztraubensäure zu den *Diaza-phenanthren-carbonsäuren* I und II umgesetzt worden[1]):



Wir haben reagieren lassen:

1. 6-Amino-chinolin mit Acetaldehyd und Phenyl-brenztraubensäure;

2. 3-, 5-, 6-, 8-Amino-chinolin und 5-Amino-isochinolin mit Benzaldehyd und Phenyl-brenztraubensäure;

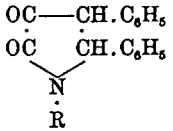
3. 5- und 6-Amino-chinolin mit Benzaldehyd und Benzyl-brenztraubensäure.

Bekanntlich kann die Reaktion zwischen primären aromatischen Aminen, Brenztraubensäuren und Aldehyden

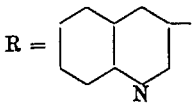
[1]) B. 33, 2918, 2928 (1900).

außer zu Cinchoninsäuren auch zu *4,5-Dioxo-pyrrolidinen* führen[1]). Bei einigen Ansätzen haben wir in der Tat nur oder überwiegend letztere erhalten:

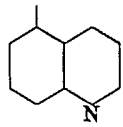
aus 3-Amino-chinolin, Benzaldehyd und Phenyl-brenztraubensäure *1-(Chinolyl-3)-2,3-diphenyl-4,5-dioxo-pyrrolidin* (IIIa);



III



IIIa

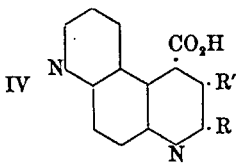


IIIb

aus 5-Amino-chinolin, Benzaldehyd und Phenyl-brenztraubensäure *1-(Chinolyl-5)-2,3-diphenyl-4,5-dioxo-pyrrolidin* (IIIb);

aus 5-Amino-chinolin, Benzaldehyd und Benzyl-brenztraubensäure *1-(Chinolyl-5)-2-phenyl-3-benzyl-4,5-dioxo-pyrrolidin*;

aus 6-Amino-chinolin, Acetatdehyd und Phenyl-brenztraubensäure *1-(Chinolyl-6)-2-methyl-3-phenyl-4,5-dioxo-pyrrolidin* (neben wenig *2-Methyl-3-phenyl-1,8-diaza-phenanthren-4-carbonsäure* IVa).

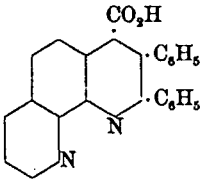


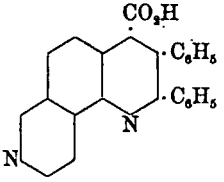
IV

IVa: R = CH_3 R′ = C_6H_5
IVb: R = C_6H_5 R′ = C_6H_5
IVc: R = C_6H_5 R′ = $CH_2.C_6H_5$

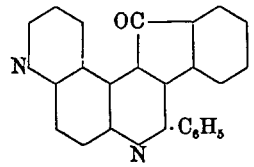
Dagegen lieferten 6-Amino-chinolin und Benzaldehyd sowohl mit Phenyl-brenztraubensäure wie mit Benzyl-brenztraubensäure die *1,8-Diaza-phenanthren-4-carbonsäuren* (IVb und IVc) in recht guten Ausbeuten, 8-Amino-chinolin und 5-Amino-iso-chinolin mit Benzaldehyd und Phenyl-brenztraubensäure in weniger guten *2,3-Diphenyl-4,5-diaza-phenanthren-1-carbonsäure* (V) und *2,3-Diphenyl-4,7-diaza-phenanthren-1-carbonsäure* (VI).

[1]) W. Borsche, B. 41, 3884 (1908); 42, 4072 (1909).

V 

VI 

Versuche, aus diesen „Cinchoninsäuren" durch intramolekularen Ringschluß pentacyclische kondensierte Systeme aufzubauen, hatten bisher nur bei der Säure IVb Erfolg, führten hier aber ohne jede Schwierigkeit zu *4-Phenyl-1,2-(chinolino-5,6)-9-oxo-3-aza-fluoren* (VII):

VII 

Beschreibung der Versuche.

A. Ausgangsmaterial.

1. *3-Amino-chinolin* gewannen wir nach den Angaben von Mills und Wadson durch Hofmannschen Abbau von Chinolin-3-carbonsäure-amid[1]).

2. *5-Amino-chinolin*: 17,4 g 5-Nitrochinolin, das nach Meigen aus dem beim Nitrieren von Chinolin entstehenden Isomerengemisch abgeschieden[2]) und durch mehrfache Destillation i. V. gereinigt war, werden in 260 ccm Eisessig mit der berechneten Menge Wasserstoff reduziert (Pd-Tierkohle-Katalysator). Danach wird die Hauptmenge des Lösungsmittels i. V. abdestilliert, verdünnt, alkalisch gemacht usw. Ausbeute etwa 90 Proc. d. Th.

3a. *8-Amino-chinolin aus 8-Nitrochinolin*: Das Isomerengemisch, das nach der Abtrennung der Hauptmenge des 5-Nitrochinolins zurückbleibt, wird in derselben Weise wie dieses reduziert und danach durch fraktionierte Destillation i. V. zerlegt. Siedep.$_{16\,mm}$ des 8-Amino-chinolins 150—154°, des 5-Amino-chinolins 183—187°. Ausbeute aus 17,4 g 6,4 g bzw. 1,6 g.

3b. *8-Amino-chinolin aus 8-Oxychinolin*: 4,8 g des Phenols werden mit 20 g Chlorcalcium-Ammoniak 5 Stunden auf 220—230° und weitere

[1]) C. **1910**, I, 2102.

[2]) B. **29**, 705 (1896); J. pr. (2) **77**, 472, (1908).

5 Stunden auf 280—290° erhitzt. Danach wird der Rohrinhalt in Wasser gelöst, mit Äther ausgeschüttelt und der Ätherrückstand durch Destillation i. V. gereinigt. Ausbeute etwa 50 Proc. d. Th.

4. *6-Amino-chinolin*: p-Nitroanilin wird nach Skraup in 6-Nitrochinolin übergeführt und dieses nach sorgfältiger Reinigung (wiederholte Krystallisation aus Alkohol + Tierkohle, dann Destillation i. V.) unter denselben Bedingungen wie die Isomeren reduziert. Siedep.$_{14\,mm}$ 192—195°, Schmelzp. 116°. Ausbeute über 90 Proc. d. Th.

B. Dioxo-pyrrolidine.

1-(Chinolyl-3)-2,3-diphenyl-4,5-dioxo-pyrrolidin (IIIa): Werden 1,4 g 3-Aminochinolin in 20 ccm Alkohol mit 1,1 g Benzaldehyd und 1,6 g Phenyl-brenztraubensäure 1 Tag lang auf dem Wasserbad erhitzt, so beginnt sehr bald die Abscheidung eines gelben Niederschlages, der sich fast gar nicht in warmer Na-Carbonatlösung, schwer in Methanol, leichter in Eisessig löst und daraus in gelblichen Stäbchen vom Schmelzp. 269—270° krystallisiert.

4,807 mg Subst.: 13,990 mg CO_2, 2,120 mg H_2O. — 25,9 mg Subst.: 1,68 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{25}H_{18}O_2N_2$	Ber.	C 79,36	H 4,76	N 7,41
	Gef.	„ 79,40	„ 4,94	„ 7,42.

1-(Chinolyl-5)-2,3-diphenyl-4,5-dioxo-pyrrolidin (IIIb): Eine Lösung von 1,4 g 5-Aminochinolin in 10 ccm Alkohol färbt sich bei Zugabe äquimolekularer Mengen Benzaldehyd und Phenyl-brenztraubensäure sofort dunkelrot und setzt beim Erwärmen ein dunkelrotes Harz ab, das man durch Wasserdampfdestillation von flüchtigen Bestandteilen befreit und mit viel heißer 2n-Sodalösung auszieht. Aus dem Auszug fällt beim Neutralisieren mit Essigsäure das Dioxo-pyrrolidin als rotbrauner Niederschlag aus; er schmilzt nach mehrfachem Auskochen mit Alkohol bei 186°.

24,6 mg Subst.: 71,2 mg CO_2, 11,2 mg H_2O. — 24,1 mg Subst.: 1,50 ccm N (24°, 768 mm).

$C_{25}H_{18}O_2N_2$	Ber.	C 79,36	H 4,76	N 7,41
	Gef.	„ 78,94	„ 5,09	„ 7,22.

1-(Chinolyl-5)-2-phenyl-3-benzyl-4,5-dioxo-pyrrolidin: Es entsteht unter den gleichen Bedingungen wie vorher bei Anwendung von Benzylbrenztraubensäure und wurde als Pikrat (aus Essigester gelbe Nadeln vom Schmelzp. 252°) analysiert.

5,245 mg Subst.: 11,815 mg CO_2, 1,78 mg H_2O. — 17,2 mg Subst.: 1,71 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{26}H_{20}O_2N_2 . C_6H_3O_7N_3$	Ber.	C 61,83	H 3,70	N 11,27
	Gef.	„ 61,42	„ 3,80	„ 11,31.

C. Diaza-phenanthren-carbonsäuren und Diaza-phenanthrene.

2-Methyl-3-phenyl-1,8-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (IVa).

Diese Säure entsteht nur als Nebenprodukt (Ausbeute etwa 10 Proc. d. Th.) neben viel *1-(Chinolyl-6)-2-methyl-3-phenyl-4,5-dioxo-pyrrolidin* bei 2-tägigem Kochen von 2,9 g 6-Aminochinolin mit 3,3 g Phenyl-brenztraubensäure und 1 g Acetaldehyd. Dabei fällt während des ersten Tages vor allem rotes Dioxo-pyrrolidin, die Hauptmenge der gelben Säure dagegen erst am zweiten Tage aus. Um beide zu trennen, wird der Niederschlag mit heißer Sodalösung ausgezogen. Aus dem Auszug wird das Dioxo-pyrrolidin beim Neutralisieren mit verdünnter Essigsäure sofort, die Cinchoninsäure bei weiterem Säurezusatz erst nach längerem Stehen ausgeschieden.

Das *Dioxo-pyrrolidin* bildet nach dem Auskochen mit Alkohol ein rotes Pulver vom Schmelzp. 203°.

21,5 mg Subst.: 1,65 ccm N (24°, 758 mm).

$C_{20}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 8,86 Gef. N 8,80.

Die *Diaza-phenanthren-carbonsäure* schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bei 288°.

27,9 mg Subst.: 2,18 ccm N (24°, 758 mm).

$C_{20}H_{14}O_2N_2$ Ber. N 8,92 Gef. N 8,92.

Dabei verliert sie CO_2 und verwandelt sich in *2-Methyl-3-phenyl-1,8-diaza-phenanthren*, das i. V. als gelbes, schnell erstarrendes Öl übergeht und aus Alkohol in gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 144° herauskommt.

25,6 mg Subst.: 76,7 mg CO_2, 11,9 mg H_2O. — 25,0 mg Subst.: 2,27 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{19}H_{14}N_2$	Ber.	C 81,82	H 5,18	N 10.37
	Gef.	„ 81,71	„ 5,32	„ 10,37

2,3-Diphenyl-1,8-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (IVb).

Wenn man 3,3 g Phenyl-brenztraubensäure in 33 ccm Eisessig mit 2,2 g Benzaldehyd und 2,9 g 6-Aminochinolin auf dem Wasserbad erwärmt, fallen nach kurzer Zeit gelbe Krystalle aus, deren Menge nach etwa 8 Stunden nicht mehr zunimmt. Sie werden durch Lösen in heißer Sodalauge, Ausfällen mit Essigsäure und Krystallisation aus Eisessig gereinigt und schmelzen danach bei 278°. Aus den Eisessigmutterlaugen von der Darstellung läßt sich durch Verdünnen ebenfalls noch etwas Säure gewinnen. Gesamtausbeute 4,1 g = 55 Proc. d. Th.

18,3 mg Subst.: 1,21 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{25}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 7,45 Gef. N 7,55.

Verschmilzt man die Säure mit etwas Cu-bronze bis zum Aufhören der Gasentwicklung, so liefert sie recht glatt *2,3-Diphenyl-1,8-diaza-phenanthren*, das nach Destillation i. V. und Umlösen aus Amylalkohol gelbliche Krystalle bildet und bei 242—243° schmilzt.

17,2 mg Subst.: 1,28 ccm N (24°, 746 mm).

$C_{24}H_{16}N_2$ Ber. N 8,43 Gef. N 8,40.

2-Phenyl-3-benzyl-1,8-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (IV c).

Bei 10-stündigem Erhitzen von 5,8 g 6-Aminochinolin, 7,1 g Benzyl-brenztraubensäure und 4,2 g Benzaldehyd in 60 ccm Alkohol fällt zuerst ein gelber Stoff aus, der nach einiger Zeit rot wird. Er löst sich kaum in 2n-Sodalauge, geht aber beim Aufkochen damit in farblose Kryställchen, das in viel heißem Wasser völlig lösliche *Natriumsalz der Cinchoninsäure*, über, die aus Eisessig in feinen gelben Kryställchen vom Schmelzp. 272° erhalten wird. Ausbeute 9,9 g.

12,9 mg Subst.: 0,80 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{26}H_{18}O_2N_2$ Ber. N 7,18 Gef. N 7,05.

Durch Verschmelzen mit Cu-bronze erhielten wir aus 0,8 g Säure 0,6 g *2-Phenyl-3-benzyl-1,8-diaza-phenanthren*. Es schmolz nach 2-maliger Destillation i. V. um 98°.

25,7 mg Subst.: 81,6 mg CO_2, 11,4 mg H_2O. — 18,1 mg Subst.: 1,28 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{25}H_{18}N_2$	Ber.	C 86,71	H 5,20	N 8,09
	Gef.	„ 86,59	„ 4,96	„ 8,04.

2,3-Diphenyl-4,5-diaza-phenanthren-1-carbonsäure (V).

Die Säure entsteht aus 8-Aminochinolin, Phenyl-brenztraubensäure und Benzaldehyd unter den üblichen Bedingungen in sehr wechselnder Ausbeute. Sie bildet ein gelbliches Krystallmehl, das nach mehrfachem Umfällen aus sodaalkalischer Lösung bei 260—262° schmilzt.

24,4 mg Subst.: 71,2 mg CO_2, 10,0 mg H_2O. — 20,0 mg Subst.: 1,27 ccm N (24°, 772 mm).

$C_{25}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C 79,79	H 4,26	N 7,45
	Gef.	„ 79,58	„ 4,59	„ 7,41.

2,3-Diphenyl-4,7-diaza-phenanthren-1-carbonsäure (VI).

Die Säure fällt bei günstig verlaufenden Ansätzen in gelblichen, sodalöslichen Kryställchen aus, wenn man 5-Amino-isochinolin (aus 5-Nitro-isochinolin durch katalytische Reduktion gewonnen) in Alkohol mit Phenyl-brenztraubensäure und Benzaldehyd 1—2 Tage lang erwärmt, und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Chlorbenzol bei 237°.

24,6 mg Subst.: 72,0 mg CO_2, 9,5 mg H_2O. — 19,8 mg Subst.: 1,24 ccm N (24°, 772 mm).

$C_{22}H_{16}O_2N_2$	Ber.	C 79,79	H 4,26	N 7,45
	Gef.	„ 79,82	„ 4,32	„ 7,31.

Aus dem Schmelzrückstand der Säure erhielten wir durch Destillation im Hochvacuum und anschließende Krystallisation aus Alkohol eine kleine Menge bräunlicher Stäbchen, die höher als die Säure, bei 263—264°, schmolzen, aber die Zusammensetzung des *2,3-Diphenyl-4,7-diaza-phenanthrens* hatten:

4,829 mg Subst.: 15,295 mg CO_2, 2,090 mg H_2O. — 2,681 mg Subst.: 0,191 ccm N (18°, 754 mm).

$C_{24}H_{16}N_2$	Ber.	C 86,75	H 4,82	N 8,43
	Gef.	„ 86,38	„ 4,84	„ 8,28.

D. *4-Phenyl-1,2-(chinolino-5,6)-9-oxo-3-aza-fluoren* (VII).

Das rohe Chlorid aus 1,9 g 2,3-Diphenyl-1,8-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (IVb) und 10 ccm Thionylchlorid wird in 40 ccm Nitrobenzol gelöst und mit 2 g $AlCl_3$ 1 Tag lang auf 50° gehalten, dann aufgearbeitet wie üblich. Beim Abblasen des Nitrobenzols hinterbleibt eine klare, rote Lösung, aus der Natriumacetat das Azafluorenon in braunen Flocken fällt. Sie werden nach dem Auskochen mit Natriumcarbonathaltigem Wasser aus Eisessig umkrystallisiert, aus dem sie sich in braunroten kleinen Prismen vom Schmelzp. 242° absetzen. Ausbeute fast quantitativ.

Derselbe Stoff entsteht, wenn man 0,5 g der Säure mit 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure 1 Tag auf dem Wasserbad erhitzt, in Eiswasser einrührt und mit Natriumacetat abstumpft.

27,3 mg Subst.: 83,7 mg CO_2, 9,5 mg H_2O. — 14,0 mg Subst.: 0,99 ccm N (24°, 740 mm).

$C_{25}H_{14}ON_2$	Ber.	C 83,80	H 3,91	N 7,82
	Gef.	„ 83,62	„ 3,89	„ 7,91.

Oxim: Eine Lösung von 0,36 g des Ketons in 5 ccm Pyridin wird mit 0,1 g Hydroxylammoniumchlorid 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, mit Wasser verdünnt und die gelbe Fällung aus Pyridin umkrystallisiert. Sie schmilzt danach bei 213°.

15,4 mg Subst.: 1,52 ccm N (24°, 739 mm).

$C_{25}H_{15}ON_3$ Ber. N 11,27 Gef. N 11,03.

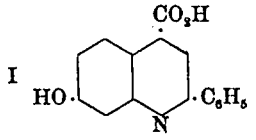
Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterocyclischen Ringen. IX.

Über 7-Aminochinoline und 1,5-Diaza-phenanthren-4-carbonsäuren;

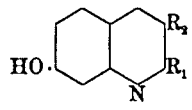
von *Walther Borsche* und *Mechtild Wagner-Roemmich.*

In der Gruppe der Diaza-phenanthren-carbonsäuren, über die wir in der VIII. Abhandlung berichtet haben, fehlen noch Vertreter dieses Verbindungstypus, die sich vom 7-Aminochinolin ableiten. Zur Ausfüllung dieser Lücke mußte zunächst ein brauchbares Verfahren zur Gewinnung der bisher schwer zugänglichen 7-Aminoderivate der Chinolinbasen ausgearbeitet werden. Wir haben es in der *Einwirkung von Chlorcalcium-Ammoniakat auf die 7-Oxychinoline* gefunden, die ihrerseits *über die Cinchoninsäuren hinweg aus m-Aminophenol, Brenztraubensäuren und Aldehyden* erhalten werden.

Die erste Cinchoninsäure dieser Art, *2-Phenyl-7-oxychinolin-4-carbonsäure* (I) hat W. Borsche nebst der zu-



I



II

IIa: $R_1 = .C_6H_5$ $R_2 = .H$ IId: $R_1 = .CH_3$ $R_2 = .C_6H_5$
IIb: $R_1 = .C_3H_7$ $R_2 = .H$ IIe: $R_1 = .C_6H_5$ $R_2 = .C_6H_5$
IIc: $R_1 = .C_4H_3O$ $R_2 = .H$ IIf: $R_1 = .C_6H_5$ $R_2 = .CH_2.C_6H_5$

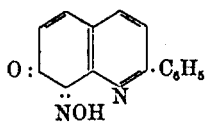
gehörigen Base (IIa) bereits 1908 beschrieben[1]), einige weitere G. A. Kienitz in seiner Dissertation (*Göttingen* 1910)[2]). Wir haben jetzt noch folgende *7-Oxychinoline* synthetisiert:

[1]) B. 41, 3889 (1908).

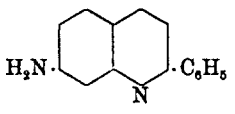
[2]) Die Cinchoninsäuren aus m-Aminophenol, Brenztraubensäure und Isovaleraldehyd, Önanthol, Zimtaldehyd, p-Oxy-benzaldehyd, Anisaldehyd, m-Nitro-benzaldehyd, p-Dimethylamino-benzaldehyd.

1. mit Brenztraubensäure und Butylaldehyd: *2-Propyl-7-oxy-chinolin* (IIb); mit Brenztraubensäure und Furfurol: *2-(Furyl-2)-7-oxy-chinolin* (IIc);
2. mit Phenyl-brenztraubensäure und Acetaldehyd: *3-Phenyl-7-oxy-chinaldin* (IId); mit Phenyl-brenztraubensäure und Benzaldehyd: *2,3-Diphenyl-7-oxy-chinolin* (IIe);
3. mit Benzyl-brenztraubensäure und Benzaldehyd: *2-Phenyl-3-benzyl-7-oxy-chinolin* (IIf);

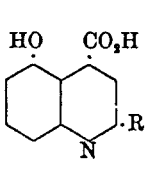
und zu weiteren Versuchen dann vor allem das besonders leicht zu beschaffende *2-Phenyl-7-oxy-chinolin* (IIa) benutzt. Es war zu erwarten, daß es in seinem Verhalten weitgehend dem β-Naphtol ähneln würde. Das ist auch mit einer Ausnahme — es läßt sich weder in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat noch mit Diazomethan am O methylieren — der Fall. Unter den üblichen Bedingungen gibt es ein *Acetyl-* und ein *Benzoylderivat*, *kuppelt mit aromatischen Diazoverbindungen* und setzt sich mit salpetriger Säure zu dem dem „Nitroso-β-naphtol" entsprechenden *8-Monoxim des 2-Phenyl-chinolin-7,8-chinons* (III) um.



III



IV

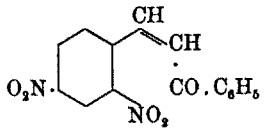


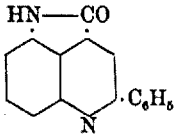
V

Vor allem aber wird es durch Chlorcalcium-ammoniakat bei 280° ebenso glatt wie β-Naphtol in das zugehörige Amin, *2-Phenyl-7-amino-chinolin* (IV) verwandelt. Damit war nicht nur der wichtigste Teil der eingangs gestellten Aufgabe gelöst, sondern auch die Möglichkeit gegeben, die Stellung des .NH_2 und damit die Stellung des .OH in der 2-Phenyl-oxy-cinchoninsäure aus m-Aminophenol und anderen Cinchoninsäuren gleicher Herkunft sicher zu bestimmen. Das war notwendig, weil die Reaktion, mit deren Hilfe wir sie gewonnen hatten, auch zu *5-Oxy-cinchoninsäuren* (V) hätte führen können — ebenso, wie bei der Übertragung der Skraupschen Chinolinsynthese auf 3-Nitro-anilin über-

wiegend 5-Nitro-chinolin[1]) und aus m-Amino-phenol und Acetylaceton nicht nur 7-Oxy-, sondern auch 5-Oxy-2,4-dimethyl-chinolin gebildet wird[2]). Den *Beweis für die Stellung des .NH_2 in unserm Phenyl-amino-chinolin* haben wir auf zwei verschiedenen Wegen erbracht:

1. Indem wir 2-Phenyl-7-amino-chinolin nach einem Verfahren synthetisierten, das über seine Konstitution keinen Zweifel ließ, nämlich durch *Reduktion von 2,4-Dinitrobenzal-acetophenon* (VI), das wir aus 2,4-Dinitro-benzaldehyd über 2,4-Dinitro-zimtsäure hinweg gewonnen hatten[3]).

VI 

VII 

2. Indem wir nicht unser Phenyl-oxy-chinolin, sondern seine Muttersubstanz, die *Phenyl-oxy-cinchoninsäure* (I), *mit Chlorcalcium-ammoniakat erhitzten.* Stände das .OH in 5, so hätte die zugehörige Amino-cinchoninsäure sogleich in das Lactam VII übergehen müssen[4]). Es bildete sich aber das Ammoniumsalz einer Amino-cinchoninsäure, die beim Schmelzen unter CO_2-Verlust ganz glatt das Amino-chinolin IV lieferte.

Von den *Umsetzungen des 2-Phenyl-7-amino-chinolins* soll hier nur sein Verhalten beim Aufbau von Diazaphenanthren-carbonsäuren kurz besprochen werden. Es liefert mit Benzaldehyd und

Brenztraubensäure *2,6-Diphenyl-1,5-diaza-phenanthren-4-carbonsäure* (VIIIa),

---

[1]) Decker, J. pr. (2) **63**, 573 (1901).

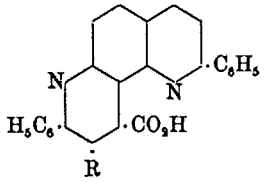
[2]) Bülow u. Issler, B. **36**, 4013 (1903).

[3]) An sich wäre es bequemer gewesen, den Konstitutionsbeweis für die vom m-Aminophenol abstammenden Cinchoninsäuren mit Hilfe des schon lange bekannten 7-Amino-chinolins oder -chinaldins zu führen. Das war aber nicht möglich, weil m-Aminophenol mit Brenztraubensäure und Formaldehyd bzw. Acetaldehyd keine Cinchoninsäuren liefert, sondern Stoffe andrer Art, die wir nicht näher untersucht haben.

[4]) Vgl. dazu Koenigs u. Lossow, B. 32, 717 (1899).

Phenyl-brenztraubensäure *2,3,6-Triphenyl-1,5-diaza-phenanthren-4-carbonsäure* (VIIIb),

Benzyl-brenztraubensäure *2,6-Diphenyl-3-benzyl-1,5-diaza-phenanthren-4-carbonsäure* (VIIIc).



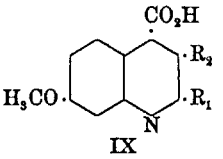
VIIIa: R = H

VIIIb: R = C_6H_5

VIIIc: R = $CH_2.C_6H_5$

Ringschlußversuche mit der Säure VIIIb sind bisher erfolglos geblieben.

Im Zusammenhang mit unseren vergeblichen Versuchen, 2-Phenyl-7-oxy-chinolin am Sauerstoff zu methylieren, haben wir schließlich noch aus m-Anisidin einige *7-Methoxy-cinchoninsäuren* (IX) und *7-Methoxy-chinoline* synthetisiert. Nähere Angaben darüber finden sich im Versuchsteil dieser Abhandlung.



IXa: $R_1 = CH_3$ } $R_2 = H$

IXb: $R_1 = C_6H_5$ }

IXc: $R_1 = CH_3$ } $R_2 = C_6H_5$

IXd: $R_1 = C_6H_5$ }

IXe: $R_1 = C_6H_5$ $R_2 = CH_2.C_6H_5$

Beschreibung der Versuche.

I. 7-Oxy-chinoline.

2-Propyl-7-oxy-chinolin (IIb).

2-Propyl-7-oxy-cinchoninsäure. 10,9 g (0,1 Mol) m-Aminophenol[1]) werden in 60 ccm Alkohol 1 Tag lang mit 8,8 g Brenztraubensäure und 7,2 g Butylaldehyd gekocht. Dabei fällt die Säure als orangerotes, klar Soda-lösliches Pulver aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bildet sie scheinbar rechteckige Prismen vom Schmelzp. 302° (Zers.). Ausbeute 8,5 g.

26,1 mg Subst.: 1,37 ccm N (22°, 765 mm).

$C_{13}H_{13}O_3N$ Ber. N 6,06 Gef. N 6,11.

[1]) Für die Überlassung des für unsere Versuche erforderlichen m-Aminophenols sind wir der *I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Höchst a. M.* wiederum zu großem Dank verpflichtet.

Beim Schmelzen verliert sie CO_2 und verwandelt sich in *2-Propyl-7-oxy-chinolin*, das bei 12 mm als gelbes Öl überdestilliert und beim Verreiben mit etwas Aceton erstarrt. Es löst sich leicht in Alkohol, Aceton, Benzol, schwerer in Chloroform, fast gar nicht in Petroläther. Nach nochmaliger Destillation schmilzt es bei 132°.

36 mg Subst.: 2,39 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{12}H_{13}ON$ Ber. N 7,49 Gef. N 7,59.

2-(Furyl-2)-7-oxy-chinolin (II c).

Die *zugehörige Cinchoninsäure* wird wie vorher aus m-Aminophenol, Brenztraubensäure und Furfurol als rotbrauner Niederschlag gewonnen (Ausbeute etwa 50 Proc. d. Th.) und aus der heißen sodaalkalischen Lösung dieses Niederschlags in gelben Kryställchen gefällt. Sie zersetzt sich nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bei 311—312°.

35,8 mg Subst.: 1,7 ccm N (24°, 751 mm).

$C_{14}H_9O_4N$ Ber. N 5,49 Gef. N 5,39.

Das Chinolin daraus krystallisiert aus Aceton in bräunlichen Nadeln vom Schmelzp. 265—266°.

28,6 mg Subst.: 77,6 mg CO_2, 11,2 mg H_2O. — 30,6 mg Subst.: 1,83 ccm N (24°, 748 mm).

$C_{13}H_9O_2N$	Ber.	C 73,93	H 4,27	N 6,63
	Gef.	„ 73,99	„ 4,36	„ 6,76.

3-Phenyl-7-oxy-chinaldin (II d).

2-Methyl-3-phenyl-7-oxy-cinchoninsäure fällt als bräunliches Pulver aus, wenn man 2,2 g m-Aminophenol in 30 ccm Alkohol 10 Stunden mit 3,3 g Phenyl-brenztraubensäure und 1 g Acetaldehyd erhitzt. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig schmilzt sie bei 323° unter CO_2-Entwicklung.

29,2 mg Subst.: 78,2 mg CO_2, 12,1 mg H_2O.

$C_{17}H_{13}O_2N$ Ber. C 73,12 H 4,62 Gef. C 73,04 H 4,64.

Beim Erhitzen gibt sie *3-Phenyl-7-oxy-chinaldin*, das i. V. als schnell erstarrendes gelbliches Öl übergeht und nach dem Umlösen aus Aceton bei 258° schmilzt.

23,2 mg Subst.: 69,5 mg CO_2, 11,8 mg H_2O. — 26,1 mg Subst.: 1,37 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{16}H_{13}ON$	Ber.	C 81,70	H 5,53	N 5,96
	Gef.	„ 81,70	„ 5,69	„ 5,98.

2,3-Diphenyl-7-oxy-chinolin (IIe).

Die Reaktion zwischen m-Aminophenol, Phenyl-brenztraubensäure und Benzaldehyd verläuft nicht immer in gleicher Weise und hat uns auch im günstigsten Fall kaum 20 Proc. d. Th. an *2,3-Diphenyl-7-oxy-cinchoninsäure* geliefert. Bei den einzelnen Ansätzen wurden je 3,3 g Phenyl-brenztraubensäure mit 2,2 g Benzaldehyd in 50 ccm warmem Alkohol gelöst und dazu 2,2 g m-Aminophenol in 40 ccm Alkohol gefügt. Nach 1-tägigem Erhitzen schied sich die Säure als gelbes, klar sodalösliches Pulver ab, das aus Eisessig oder Alkohol in gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 313° herauskam. Die Mutterlaugen davon hinterließen beim Eindampfen ein rotes Harz, aus dem sich nichts Brauchbares mehr herausholen ließ.

28,5 mg Subst.: 80,8 mg CO_2, 12,3 mg H_2O.

$C_{22}H_{15}O_3N$ Ber. C 77,42 H 4,69 Gef. C 77,32 H 4,83.

2,3-Diphenyl-7-oxy-chinolin krystallisiert aus Alkohol in zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Schmelzp. 277°.

24,0 mg Subst.: 74,4 mg CO_2, 11,3 mg H_2O. — 21,2 mg Subst.: 0,85 ccm N (24°, 761 mm).

$C_{21}H_{15}ON$	Ber.	C 84,61	H 5,06	N 4,71
	Gef.	„ 84,55	„ 5,27	„ 4,61.

2-Methyl-3-benzyl-7-oxy-cinchoninsäure.

Diese Säure wird aus m-Aminophenol, Benzyl-brenztraubensäure und Acetaldehyd in Alkohol bei 1-tägigem Erwärmen in einer Ausbeute von 50 Proc. d. Th. erhalten. Nach dem Umfällen aus sodaalkalischer Lösung schmilzt sie bei 307—309° unter Gasentwicklung.

28,9 mg Subst.: 77,9 mg CO_2, 13,7 mg H_2O. — 10,7 mg Subst.: 0,42 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{18}H_{15}O_3N$	Ber.	C 73,72	H 5,12	N 4,78
	Gef.	„ 73,51	„ 5,30	„ 4,56.

2-Phenyl-3-benzyl-7-oxy-chinolin (IIf).

Die *zugehörige Cinchoninsäure* bildet sich recht glatt, wenn man die warmen Lösungen von 3,5 g Benzyl-brenztraubensäure + 2,2 g Benzaldehyd und von 2,2 g m-Aminophenol in je 30 ccm Alkohol vermischt und 10 Stunden sieden läßt. Sie zersetzt sich nach 1-maligem Umfällen bei 327°.

16,7 mg Subst.: 0,55 ccm N (20°, 753 mm).

$C_{23}H_{17}O_3N$ Ber. N 3,94 Gef. N 3,80.

Die *Base* kommt aus Toluol in farblosen Kryställchen, aus Ligroin (Siedep. 120°) in Nadeln vom Schmelzp. 274° heraus.

26,1 mg Subst.: 81,2 mg CO_2, 12,8 mg H_2O. — 24,8 mg Subst.: 0,94 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{22}H_{17}ON$	Ber.	C 84,89	H 5,46	N 4,50
	Gef.	„ 84,85	„ 5,49	„ 4,34.

II. Derivate des 2-Phenyl-7-oxy-chinolins (IIa).

Acetylverbindung. 1,1 g der Base werden mit 10 ccm Acetanhydrid 1 Stunde gekocht, dann i. V. eingedampft, der Rückstand aus Aceton (Blättchen) oder aus Ligroin (Büschel farbloser Nadeln) umkrystallisiert. Schmelzp. 115°.

28,9 mg Subst.: 1,32 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{17}H_{13}O_2N$ Ber. N 5,32 Gef. N 5,32.

Benzoylverbindung. Aus 0,55 g der Base in 10 ccm Pyridin durch 0,7 g Benzoylchlorid. Aus Alkohol gelbliche, zu Drusen vereinigte Nadeln, Schmelzp. 123°.

24,7 mg Subst.: 0,95 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{22}H_{15}O_2N$ Ber. N 4,31 Gef. N 4,39.

2-Phenyl-8-phenylazo-7-oxy-chinolin: 1,1 g Base werden in 20 ccm 1 n-Natronlauge mit der Diazolösung aus 0,47 g Anilin gekuppelt. Dabei fällt das dunkelrote Na-salz des Farbstoffs aus, das nach einigen Stunden abgesaugt und durch Krystallisation aus Essigsäure zerlegt wird. Feine, rote Nadeln, die bei 197° schmelzen.

27,5 mg Subst.: 3,07 ccm N (22°, 754 mm).

$C_{21}H_{15}ON_3$ Ber. N 12,92 Gef. N 12,82.

2-Phenyl-chinolin-7,8-chinon-8-monoxim (III): Zu einer Lösung von 2,2 g der Base in 30 ccm Eisessig läßt man aus einem Tropftrichter, dessen Spitze tief in die Flüssigkeit eintaucht, langsam unter Rühren eine Lösung von 0,8 g Na-nitrit in 3 ccm Wasser laufen. Wenn alles zugesetzt ist, trübt sich das Gemisch plötzlich und scheidet das Oxim als grünlich-gelben Niederschlag aus[1]). Es löst sich leicht in Methanol und Aceton, schwerer in Ligroin und krystallisiert aus Eisessig + Wasser in braungelben Nadeln vom Schmelzp. 191°.

26,5 mg Subst.: 2,57 ccm N (20°, 753 mm).

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,20.

---

[1]) Aus dem Filtrat davon wird beim Verdünnen mit Wasser nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

III. 7-Amino-chinoline.

2-Propyl-7-amino-chinolin.

3,8 g 2-Propyl-7-oxy-chinolin (IIb) (0,02 Mol) werden mit 15 g Chlorcalcium-ammoniakat 10 Stunden erhitzt, erst bis 250°, dann auf etwa 270°. Danach wird der dunkelbraune Rohrinhalt mit Wasser ausgezogen, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, über K-carbonat getrocknet und bei 12 mm destilliert. Das Destillat, ein gelbes nur z. T. erstarrendes Öl, wird in das *Pikrat* (aus Alkohol feine gelbe Nadeln vom Schmelzp. 204°) verwandelt. Die daraus zurückgewonnene Base krystallisiert aus Petroläther in gelblichen bei 98° schmelzenden Prismen. Ausbeute 2,6 g.

24,4 mg Subst.: 69,2 mg CO_2, 16,8 mg H_2O. — 27,1 mg Subst.: 3,64 ccm N (28°, 748 mm).

$C_{12}H_{14}N_2$	Ber.	C 77,42	H 7,53	N 15,05
	Gef.	„ 77,35	„ 7,70	„ 14,99.

2-Phenyl-7-amino-chinolin (IV).

a) *Aus 2-Phenyl-7-oxy-chinolin*: 6,6 g (0,03 Mol) werden mit 25 g Chlorcalcium-ammoniakat in 3 Stunden bis auf 250° und weitere 7 Stunden auf 280—290° erhitzt, dann wie vorher aufgearbeitet. Das Amin erstarrt nach der Destillation schnell. Es krystallisiert aus Alkohol in gelblichen Nadeln, die bei 134° schmelzen. Ausbeute über 5 g (um 80 Proc. d. Th.).

26,0 mg Subst.: 78,0 mg CO_2, 12,7 mg H_2O. — 39,0 mg Subst.: 4,32 ccm N (25°, 763 mm).

$C_{15}H_{12}N_2$	Ber.	C 81,82	H 5,45	N 12,73
	Gef.	„ 81,82	„ 5,47	„ 12,73.

b) *Aus 2-Phenyl-7-oxy-cinchoninsäure*: 2,65 g davon (0,01 Mol) werden mit 10 g Ammoniakat wie unter a) in Reaktion gebracht. Das braune Reaktionsprodukt löst sich nur z. T. in Wasser, der unlösliche Rest bis auf einen geringen Rückstand (wohl CO_3Ca) in kochender Sodalauge. Aus beiden Lösungen fällt Essigsäure *2-Phenyl-7-amino-chinchoninsäure* in gelben Kryställchen, die aus heißem Wasser in bräunlich-gelben Krystalldrusen herauskommen. Sie schmelzen bei 274° unter Abspaltung von CO_2. Dabei hinterbleibt *2-Phenyl-7-amino-chinolin* mit allen seinen charakteristischen Eigenschaften.

29,9 mg Subst.: 2,84 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{16}H_{12}O_2N_2$ Ber. N 10,61 Gef. N 10,77.

Fällt man mit Salzsäure, so erhält man statt des gelben einen tief roten, unscharf von etwa 116° an schmelzenden Stoff, anscheinend ein (krystallwasserhaltiges?) *Chlorhydrat der Phenyl-amino-cinchoninsäure.*

29,7 mg Subst. (lufttrocken): 2,25 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{16}H_{12}O_2N_2.HCl.2H_2O$ Ber. N 8,32 Gef. N 8,61.

c) *Aus 2,4-Dinitrobenzal-acetophenon*: Wenn man 1,5 g dieses bisher unbekannten Ketons[1]) in 20 ccm einer Lösung von Zinnchlorür in Eisessig-Chlorwasserstoff (= 7,6 g $SnCl_2$) einträgt, lösen sie sich unter starker Wärmeentwicklung. Dann fällt ein *Zinnchlorid-Komplexsalz des 2-Phenyl-7-amino-chinolin-chlorhydrats* in braunen Blättchen aus, die nach dem Absaugen mit Äther gewaschen und in verdünnter Salzsäure durch Schwefelwasserstoff zerlegt werden. Das Filtrat vom Schwefelzinn wird alkalisch gemacht und ausgeäthert, der Ätherrückstand i. V. destilliert. Das Destillat (0,6 g) erstarrt sogleich. Es ist durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Derivate leicht mit der auf anderem Wege gewonnen Base zu identifizieren.

d) Derivate.

Pikrat: Aus Alkohol gelbrote Krystalle vom Schmelzp. 216°.

16,8 mg Subst.: 2,31 ccm N (24°, 760 mm).

$C_{15}H_{12}N_2.C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 15,59 Gef. N 15,80.

Benzoyl-derivat: Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmelzp. 197°.

29,3 mg Subst.: 2,27 ccm N (26°, 748 mm).

$C_{22}H_{16}ON_2$ Ber. N 8,64 Gef. N 8,70.

---

[1]) *Darstellung*: 2,4 g *2,4-Dinitro-zimtsäure* (0,01 Mol) aus 2,4-Dinitro-benzaldehyd, Na-acetat und Acetanhydrid [Friedländer, M. 23, 523 (1902)] werden wie üblich mit 10 ccm Thionylchlorid umgesetzt. Das rohe Säurechlorid wird mit 30 ccm Benzol übergossen, anteilsweise mit 3 g $AlCl_3$ versetzt und einen Tag lang auf 40—50° gehalten. Nach dem Aufarbeiten wird das Rohketon durch Ausziehen mit sehr verdünnter heißer Sodalösung von rückgebildeter Säure befreit und aus Alkohol oder Eisessig umkrystallisiert. Gelbbraune Nadeln, Schmelzpunkt 151°, Ausbeute 2,5—2,6 g.

21,9 mg Subst.: 1,73 ccm N (24°, 765 mm).

$C_{15}H_{10}O_5N_2$ Ber. N 9,39 Gef. N 9,14.

2,4-Dinitro-zimtsänre-anilid, aus dem Chlorid der Säure in Benzol mit 2 Mol Anilin, wenig löslich in Benzol, krystallisiert aus Methanol oder Aceton in feinen gelben Nadeln, die bei 222° schmelzen.

26,6 mg Subst.: 3,10 ccm N (25° 762 mm).

$C_{15}H_{11}O_5N_3$ Ber. N 13,42 Gef. N 13,38.

1-(2-Phenyl-chinolyl-7)-azo-2-oxy-naphtalin, $C_6H_5^2.C_9H_5N^7.N:N^1C_{10}H_6^2.OH$: 0,55 g Phenyl-amino-chinolin werden in 10 ccm 1n-Salzsäure diazotiert, mit Na-acetat bis zum Verschwinden der Kongo-reaktion versetzt und in eine Lösung von 0,36 g β-Naphtol in 10 ccm Alkohol eingerührt. Das Kuppelungsprodukt, das sofort ausfällt, wird aus Eisessig in roten bei 233—234° schmelzenden Nadeln erhalten. Ausbeute 0,9 g.

32,1 mg Subst.: 3,12 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{25}H_{17}ON_3$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,07.

IV. 1,5-Diaza-phenanthren-4-carbonsäuren.

2,6-Diphenyl-1,5-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (VIIIa).

Eine Lösung von 4,4 g 2-Phenyl-7-amino-chinolin in 80 ccm Alkohol wird mit 2,2 g Benzaldehyd und 1,8 g Brenztraubensäure einen Tag auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei fällt die Säure VIIIa als orangerotes Pulver (5,1 g) aus, das sich nach dem Umfällen aus Sodalauge schwer in Benzol und Ligroin, leichter in Aceton, Chloroform und Essigester löst und aus letzterem nach Zusatz von Alkohol in gelblichen Stäbchen vom Schmelzp. 268° erhalten wird.

28,2 mg Subst.: 1,90 ccm N (26°, 743 mm).

$C_{25}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 7,45 Gef. N 7,53.

Beim Erhitzen mit Cu-bronze wird sie sehr glatt decarboxyliert. Dabei entsteht *2,6-Diphenyl-1,5-diaza-phenanthren*, das nach der Destillation i. V. schnell zu einer gelblichen Krystallmasse erstarrt. Löslich in Aceton, Alkohol, Chloroform, Benzol, krystallisiert daraus in langen dünnen Prismen vom Schmelzp. 164°.

21,1 mg Subst.: 67,1 mg CO_2, 9,3 mg H_2O. — 26,9 mg Subst.: 2,04 ccm N (26°, 743 mm).

$C_{24}H_{16}N_2$	Ber.	C 86,77	H 4,82	N 8,43
	Gef.	„ 86,73	„ 4,93	„ 8,47.

Das *Pikrat* der Base setzt sich aus Aceton in gelben Nadeln vom Schmelzp. 233—234° ab.

21,9 mg Subst.: 2,44 ccm N (26°, 749 mm).

$C_{30}H_{19}O_7N_5$ Ber. N 12,48 Gef. N 12,53.

2,3,6-Triphenyl-1,5-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (VIIIb).

Darstellung wie vorher aus 2,2 g Phenyl-amino-chinolin, 1,65 g Phenyl-brenztraubensäure und 1,1 g Benzaldehyd in 30 ccm Alkohol.

Das Rohprodukt bildet nach dem Auswaschen mit etwas Alkohol und Äther ein gelbes Pulver, nach dem Umfällen und Umkrystallisieren aus Eisessig oder Ligroin fast farblose Nadeln vom Schmelzp. 275° unter Zers. Ausbeute 1,4 g.

23,5 mg Subst.: 71,0 mg CO_2, 9,3 mg H_2O. — 29,1 mg Subst.: 1,53 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{31}H_{20}O_2N_2$	Ber.	C 82,30	H 4,43	N 6,19
	Gef.	„ 82,40	„ 4,42	„ 6,01.

2,6-Diphenyl-3-benzyl-1,5-diaza-phenanthren-4-carbonsäure (VIII c).

Darstellung wie oben mit 1,8 g Benzyl-brenztraubensäure. Ausbeute an Rohsäure 1,6 g (34 Proc. d. Th.). Sie löst sich in kochender 1n-Sodalauge nur zum Teil, die Hauptmenge bleibt als Na-salz auf dem Filter zurück. Aus Alkohol oder Eisessig erhält man sie in farblosen Nadeln, die bei 273° unter CO_2-verlust schmelzen.

20,6 mg Subst.: 62,0 mg CO_2, 8,7 mg H_2O.

$C_{32}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 82,40 H 4,72 Gef. 82,08 H 4,72.

2,6-Diphenyl-3-benzyl-1,5-diaza-phenanthren bildet feine, farblose Nadeln vom Schmelzp. 177° (aus Alkohol).

5,438 mg Subst.: 17,505 mg CO_2, 2,560 mg H_2O. — 27,1 mg Subst.: 1,55 ccm N (24°, 759 mm).

$C_{31}H_{22}N_2$	Ber.	C 88,15	H 5,21	N 6,54
	Gef.	„ 87,79	„ 5,27	„ 6,57.

V. Cinchoninsäuren aus m-Anisidin.

m-Anisidin gewannen wir aus m-Aminophenol nach den Angaben von Réverdin und de Luc[1]). Die Entacetylierung des Acetyl-m-anisidins gelang uns jedoch erst, als wir 16,6 g davon mit 10 ccm rauchender Salzsäure + 6 ccm Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzten. Siedep.$_{13\,mm}$ 125—127°. Das OCH_3 darin ließ sich nach Zeisel-Vieböck nicht bestimmen, während Acetyl-m-anisidin unter den gleichen Bedingungen normal reagierte.

Ber. OCH_3 18,78 Gef. OCH_3 18,38.

Die Versuche wurden jedesmal mit 2,5 g m-Anisidin (0,02 Mol) in 40 ccm Alkohol durchgeführt.

---

[1]) B. 47, 1537 (1914).

a) *2-Methyl-7-methoxy-cinchoninsäure* (IXa).

Angewandt 1,8 g Brenztraubensäure, 1,5 g Paraldehyd; Kochdauer 2 Tage. Ausbeute 1,8 g. Aus Eisessig gelbliche Nadeln, Schmelzpunkt 303°.

34,3 mg Subst.: 1,94 ccm N (23°, 756 mm).

$C_{12}H_{11}O_3N$ Ber. N 6,45 Gef. N 6,49.

b) *2-Phenyl-7-methoxy-cinchoninsäure* (IXb).

Angewandt 1,8 g Brenztraubensäure, 2,2 g Benzaldehyd; Kochdauer 2 Tage. Ausbeute 1,9 g. Aus Aceton oder Eisessig gelbliche Kryställchen, Schmelzp. 237—238°.

19,5 mg Subst.: 0,89 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{17}H_{15}O_3N$ Ber. N 5,02 Gef. N 5,18.

Mit Cu-Pulver über ihren Schmelzpunkt erhitzt, verliert die Säure CO_2 und verwandelt sich in *2-Phenyl-7-methoxy-chinolin*, das nach der Destillation i. V. aus Alkohol in farblosen Stäbchen vom Schmelzpunkt 127—128° krystallisiert.

22,0 mg Subst.: 1,16 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{16}H_{13}ON$ Ber. N 5,96 Gef. N 6,03.

Sein *Pikrat* setzt sich aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 186—187° ab.

12,4 mg Subst.: 1,34 ccm N (28°, 756 mm).

$C_{16}H_{13}ON.C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 12,07 Gef. N 12,19.

c) *2-Methyl-3-phenyl-7-methoxy-cinchoninsäure* (IXc).

Angewandt 3,3 g Phenyl-brenztraubensäure, 1,5 g Aldehyd. Kochdauer $1^1/_2$ Tage. Ausbeute 2,5 g. Gelbliches Krystallpulver, nach dem Umfällen aus Sodalösung und Umkrystallisieren aus Eisessig Nadeln vom Schmelzp. 323°.

33,3 mg Subst.: 1,34 ccm N (20°, 759 mm).

$C_{18}H_{15}O_3N$ Ber. N 4,78 Gef. N 4,68.

1,5 g der Säure wurden durch 7,5 ccm Thionylchlorid in das *Chlorid*, eine gelbliche Krystallmasse, und dieses durch Erwärmen mit 2 g $AlCl_3$ in 30 ccm Nitrobenzol in *4-Methyl-1,2-(4-methoxy-benzo-1,2)-9-oxo-3-aza-fluoren* übergeführt.

Es krystallisiert aus Alkohol oder Essigsäure in langen, roten Nadeln und schmilzt bei 213°.

28,9 mg Subst.: 1,26 ccm N (17°, 753 mm).

$C_{18}H_{13}O_2N$ Ber. N 5,09 Gef. N 5,08.

Sein *Oxim* (Schmelzp. 298°) wird aus Pyridin durch Wasser in gelben Nadeln gefällt.

25,6 mg Subst.: 2,15 ccm N (21°, 754 mm).

$C_{16}H_{12}O_2N_2$ Ber. N 9,66 Gef. N 9,67.

d) *2,3-Diphenyl-7-methoxy-cinchoninsäure* (IXd).

Angewandt 3,3 g Phenyl-brenztraubensäure, 2,2 g Benzaldehyd. Kochdauer 12 Stunden. Aus dem Gemisch schied sich nach einigen Stunden ein dunkelrotes Harz ab, dem sich erst beim Erkalten gelbe Krystalle zugesellten. Wir versetzten es deshalb unmittelbar mit 100 ccm Wasser + 50 ccm 1n-Sodalauge, kochten auf, filtrierten und erhielten aus dem Filtrat beim Ausfällen mit Essigsäure 1,5 g der Säure IXd. Sie löst sich gut in heißem Alkohol, Aceton oder Eisessig und setzt sich daraus nach dem Verdünnen in feinen Nadeln vom Schmelzp. 276—278° ab.

27,5 mg Subst.: 1,0 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{23}H_{17}O_3N$ Ber. N 3,94 Gef. N 4,12.

Beim Destillieren mit Cu-pulver wird sie glatt decarboxyliert. Das Destillat erstarrt nur langsam. Aus einer alkoholischen Lösung kommt *2,3-Diphenyl-7-methoxy-chinolin* in bräunlichen Blättchen vom Schmelzp. 149° heraus.

30,0 mg Subst.: 93,4 mg CO_2, 14,7 mg H_2O. — 29,5 mg Subst.: 1,21 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{22}H_{17}ON$	Ber.	C 84,89	H 5,47	N 4,50
	Gef.	„ 84,91	„ 5,48	„ 4,68.

Das *Chlorid* der Säure IXd liefert bei der Cyclisierung mit $AlCl_3$ in Nitrobenzol *4-Phenyl-1,2-(4-methoxy-benzo-1,2)-9-oxo-3-aza-fluoren*, leicht löslich in Eisessig, Chloroform, Pyridin, schwer in Alkohol. Es krystallisiert aus Essigsäure in roten Nadeln, aus Aceton in rechtwinkligen Tafeln und schmilzt bei 213°. Ausbeute etwa 85 Proc. d. Th.

4,729 mg Subst.: 14,205 mg CO_2, 1,90 mg H_2O. — 27,75 mg Subst.: 1,04 ccm N (27°, 755 mm).

$C_{23}H_{15}O_2N$	Ber.	C 81,90	H 4,45	N 4,15
	Gef.	„ 81,92	„ 4,49	„ 4,24.

e) *2-Phenyl-3-benzyl-7-methoxy-cinchoninsäure* (IXe).

Angewandt 3,6 g Benzyl-brenztraubensäure, 2,2 g Benzaldehyd, 80 ccm Alkohol. Kochdauer $1^1/_2$ Tage. Ausbeute 2,8 g. Das orangerote Rohprodukt wird beim Auswaschen mit Äther gelb und löst sich danach vollkommen in Sodalauge. Nach dem Umkrystallisieren aus

Alkohol oder Eisessig bildet die Säure feine, farblose Nadeln vom Schmelzp. 295°.

27,7 mg Subst.: 79,1 mg CO_2, 12 mg H_2O. — 33,1 mg Subst.: 1,10 ccm N (24°, 759 mm).

$C_{24}H_{19}O_3N$	Ber.	C 78,04	H 5,15	N 3,79
	Gef.	„ 77,88	„ 5,12	„ 3,81.

Mit Cu-pulver gemischt, liefert sie bei der thermischen Zersetzung i. V. *2-Phenyl-3-benzyl-7-methoxy-chinolin*, farblose Nadeln (aus Ligroin) oder Blättchen (aus Alkohol) vom Schmelzp. 129°.

32,5 mg Subst.: 1,23 ccm N (26°, 759 mm).

$C_{23}H_{19}ON$ Ber. N 4,31 Gef. N 4,31.

Die Cyclisierung der Säure IXe zu einem Benzo-aza-anthranol ist uns weder durch Einwirkung von $AlCl_3$ auf ihr Chlorid, noch durch Erhitzen mit Phosphor-oxy-chlorid einwandfrei gelungen.

Berichtigung.

Bd. 543, S. 163, Zeile 2 v. u. muß es heißen: δ-Lacton statt γ-Lacton, S. 164, Mitte ist die gleiche Änderung vorzunehmen.

(Abgeschlossen am 31. Mai 1940.)